

Э.Бегг

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ



БИНОМ

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

INSTANT CLINICAL
PHARMACOLOGY

Evan J. Begg

BSc, MB, ChB (Auckland), MD (Otago), FRACP
Professor in Medical/Clinical Pharmacology
Christchurch School of Medicine
University of Otago
Christchurch
New Zealand

Blackwell
Publishing



INSTANT CLINICAL PHARMACOLOGY

Evan J. Begg

BSc, MB, ChB (Auckland), MD (Otago), FRACP
Professor in Medicine/Clinical Pharmacology
Christchurch School of Medicine
University of Otago
Christchurch
New Zealand



Blackwell
Publishing

Э.Бегг

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Перевод с английского
канд. хим. наук Т. П. Мосоловой



МОСКВА
БИНОМ. Лаборатория знания

2004

УДК 615
ББК 48; 52.81я73
Б37

Бегг Э.

Б37 Клиническая фармакология / Э. Бегг; Пер. с англ. — М.:
БИНОМ. Лаборатория знаний, 2004. — 104 с., ил.
ISBN 5-94774-099-0 (русск.)
ISBN 1-4051-0275-6 (англ.)

В учебном издании, написанном автором из Новой Зеландии, изложены основы клинической фармакологии. Книга построена из коротких модулей на каждом развороте. Все понятия введены очень четко, в сжатой форме, но с обязательным привлечением примеров из клинической практики. Очень ясно показано, почему назначение медикаментозной терапии должно происходить индивидуально с обязательным учетом возраста и сопутствующей патологии.

Для студентов высших и средних медицинских учебных заведений, врачей-интернов, а также практикующих врачей различных специальностей.

УДК 615
ББК 48; 52.81я73

Учебное издание

Бегг Эван

Клиническая фармакология

Ведущий редактор канд. хим. наук Т. Почкаева

Художник П. Инфантэ

Компьютерная верстка Л. Катуркина

Подписано в печать 17.11.03. Формат 70х100¹/₈. Гарнитура Школьная. Бумага офсетная.
Печать офсетная. Усл. печ. л. 8,4. Тираж 3000 экз. Заказ 4149.

«БИНОМ. Лаборатория знаний»

Адрес для переписки: 119071, Москва, а/я 32. Телефон (095)955-0398. E-mail: lbz@aha.ru

Отпечатано с готовых диапозитивов в полиграфической фирме
«Полиграфист», 160001, г. Вологда, ул. Челюскинцев, 3.

This edition is published by arrangement with Blackwell Publishing Ltd, Oxford. Translated by BKL Publishers from the original English language version. Responsibility of the accuracy of the translation rests solely with the BKL Publishers and is not the responsibility of Blackwell Publishing Ltd.

© 2003, by Blackwell Publishing Ltd.

© Перевод, Мосолова Т. П., 2004

© Перевод, оформление, БИНОМ. Лаборатория знаний, 2004

ISBN 5-94774-099-0 (русск.)
ISBN 1-4051-0275-6 (англ.)

Введение

Эта книга адресована студентам-медикам и врачам, проходящим подготовку в интернатуре. Книга может оказаться полезной также студентам, обучающимся на фармацевтов, физиотерапевтов, будущим фельдшерам, медицинским сестрам и зубным врачам.

В книге изложена наиболее важная информация по основным разделам клинической фармакологии. Содержание учебных программ в рамках этих основных разделов одинаково во всем мире, но акценты в своем курсе я расставлял по своему усмотрению.

Книга содержит информацию по фундаментальной фармакологии и не включает материал, касающийся специальных терапевтических методов лечения. Я поставил своей целью заполнить пустоту между фундаментальной фармакологией и терапевтическим использованием лекарств.

Некоторым читателям, возможно, не понравится несколько математический уклон моих вводных разделов по клинической фармакокинетике. Могу выразить только сожаление по поводу такого мнения, однако на этом строится вся клиническая фармакология. Следующие разделы книги будут проще.

Я буду благодарен читателям за любые отзывы, особенно касающиеся удобства использования изложенного материала.

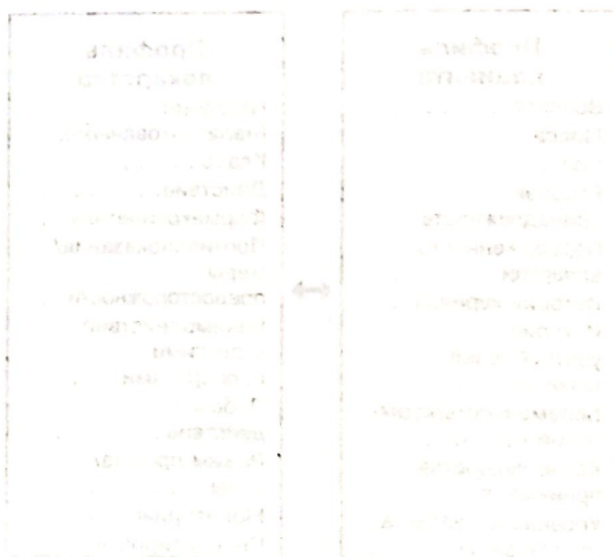
Я глубоко признателен всем сотрудникам нашего отдела — тем, кто продолжает работать там, и тем, кто уже у нас не работает, — за оказанную мне помощь и вдохновляющие идеи. Книга посвящается моим студентам, чей темперамент и энтузиазм помогают сделать процесс обучения таким плодотворным.

Как пользоваться этой книгой

Помня о постоянных изменениях в процессе обучения, я попытался излагать все как можно проще и понятнее и размещал каждый маленький раздел на одном развороте книги. Надеюсь, что это поможет читателю быстро одолеть конкретную тему еще до того, как на него навалится неизбежная скука.

Желаю удачи!

Эван Дж. Бегг



Что такое клиническая фармакология?

онколог

Клиническая фармакология занята проблемами рационального, безопасного и эффективного использования лекарственных препаратов.

Клиническая фармакология — это совокупность принципов, которые лежат в основе назначения медикаментозного лечения.

Клиническая фармакология отличается от терапии.

Терапия — есть сам процесс лечения.

Клиническая фармакология подразумевает сложные взаимодействия между пациентом и лекарством. Пациент всегда уникален, у него есть много особенностей, которые необходимо принять во внимание в процессе назначения лечения. Пациент может быть описан с помощью определенного **профиля пациента**. Каждое лекарство тоже уникально и имеет лишь ему присущие свойства. Лекарство можно описать с помощью **профиля лекарства**.

Хорошее назначение состоит в выборе лекарства и режима его приема «по мерке» конкретного пациента. Клиническая фармакология учит основам, как это делать.

Профиль пациента

Возраст
Масса
Пол
Расовая принадлежность . . .
Подверженность аллергии
История курения . . .
История употребления алкоголя
Беременность/кормление грудью
Какие лекарства принимает
Уровень интеллекта (образование)



Профиль лекарства

Название (непатентованное) . .
Класс
Действие
Фармакокинетика . . .
Противопоказания/меры предосторожности . .
Взаимодействие с другими препаратами
Побочное действие
Режим приема/дозы
Мониторинг
Передозировка

После того как диагноз поставлен и медикаментозное лечение представляется необходимым, нужно выбрать конкретное лекарство. Когда идеально подходящее лекарство найдено на основании существующих данных, нужно проверить, годится ли оно для **конкретного** пациента.

- Не вызывает ли этот препарат или класс препаратов аллергии у пациента?
- Возможно ли взаимодействие данного препарата с другими, которые принимает пациент?
- Есть ли у пациента другие заболевания, на которые данное средство может повлиять (отрицательно или положительно)?
- Трудно ли достичь взаимопонимания с пациентом?

Если лекарство прошло этот первый тест, то следует подобрать режим приема. Исходить следует из «стандартного» режима, подходящего для «усредненного» пациента. Затем этот режим следует «подогнать по мерке» к **конкретному** человеку.

- Это пожилой человек? (Возможно, придется снизить дозу.)
- Каково состояние почек/печени? (Возможно, придется снизить дозу или увеличить время между приемами препарата.)
- Не будут ли происходить взаимодействия с другими препаратами, которые могли бы повлиять на режим приема?

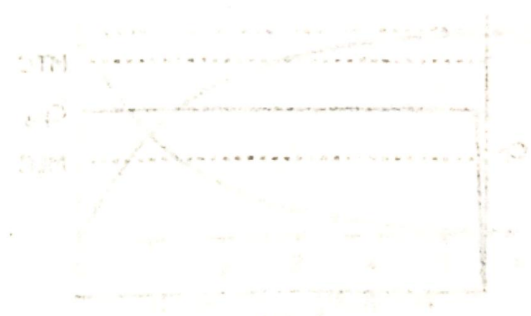
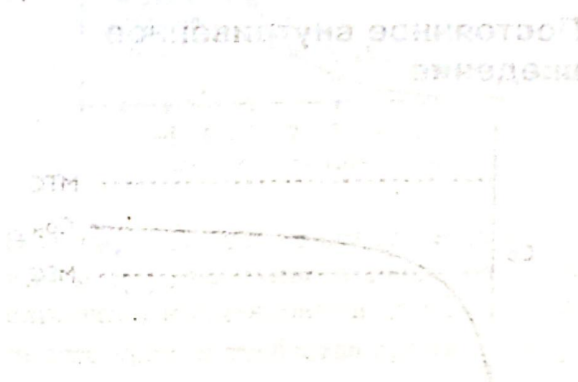
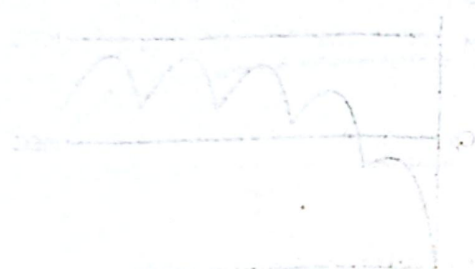
Проблемы с «идеалом»

Фарисействовать по поводу терапии легко, гораздо труднее достичь идеала на практике. Индивидуальный подбор препарата для пациента зависит от конкрет-

ной ситуации. Подход к лечению в пустынных районах Австралии очень сильно отличается от того, что будет происходить с больными в центре Сиднея. Различными окажутся как данные лабораторных исследований, так и последующее медицинское наблюдение. Идеальное лекарство, подобранное на основании известных данных, может оказаться абсолютно непригодным для конкретного пациента.

«Рациональное, безопасное и эффективное использование лекарственных пре-

паратов» должно учитывать все подобные условия. От лечащего врача стоит ожидать не каких-то совершенных назначений, в его рекомендациях должна учитываться максимально возможная эффективность и минимальный риск с уважением к выбору пациента. Здесь важна «рациональность», подразумеваемая под этим не только научную рациональность, но и здравый смысл в конкретной ситуации.



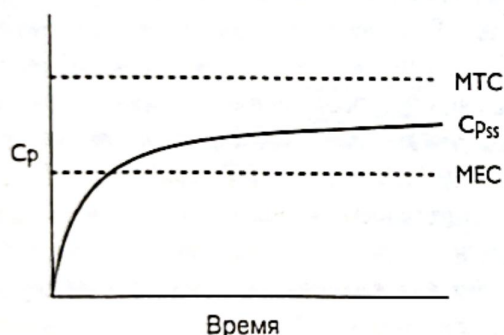
1 Клиническая фармакокинетика

1.1 Общий обзор фармакокинетики

Цель медикаментозной терапии заключается в том, чтобы оказать лечебное действие без токсического эффекта. Это подразумевает необходимость достижения такой концентрации препарата в плазме крови (C_p), которая выше минимальной эффективной концентрации (МЕС), но ниже минимальной токсической концентрации (МТС).

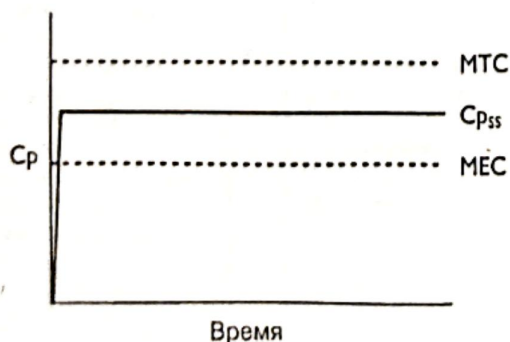
Клиническая фармакокинетика рассматривает все факторы, которые влияют на параметр C_p и его временную зависимость. Влияние этих факторов будет обсуждаться в последующих главах.

Постоянное внутривенное введение



Параметр C_p возрастает до равновесного (стационарного) значения C_{pss} . Основными факторами, влияющими на C_{pss} , являются доза и клиренс (Cl) препарата.

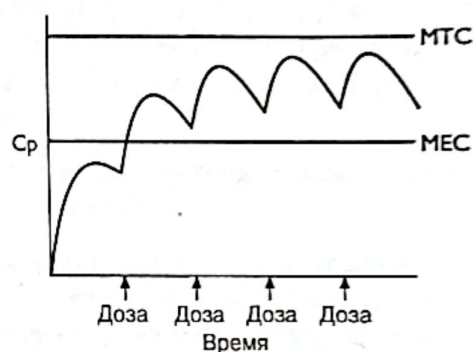
Нагрузочная доза (постоянное внутривенное введение).



Для достижения быстрого эффекта (например, при использовании фенитоина при эпилептическом статусе) важно, чтобы C_p как можно быстрее достигла области эффективных концентраций. Это осуществляется путем введения нагрузочной дозы.

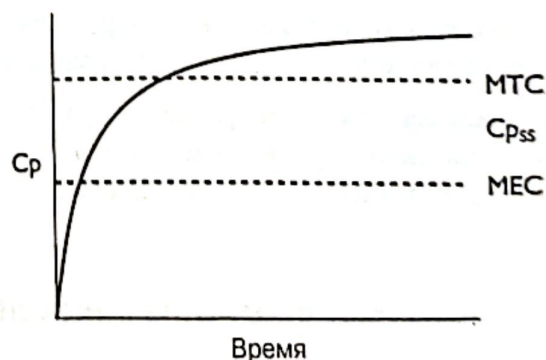
Фактором, определяющим нагрузочную дозу, является объем распределения (V_d).

Доза при пероральном приеме



Эта кривая отражает процессы усвоения и выведения препарата при его периодическом приеме.

C_p выше желаемого уровня

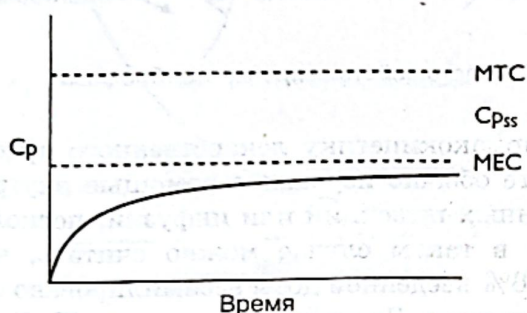


Здесь могут влиять оба фактора: повышенная доза и(или) замедленный клиренс.

Факторы, вызывающие снижение клиренса:

- Естественные вариации
- Метаболизм с насыщением
- Генетическая ферментативная недостаточность
- Почечная недостаточность
- Печеночная недостаточность
- Возраст (пожилой)
- Очень юный возраст (младенцы)
- Ингибирование ферментов

Ср ниже желаемого уровня



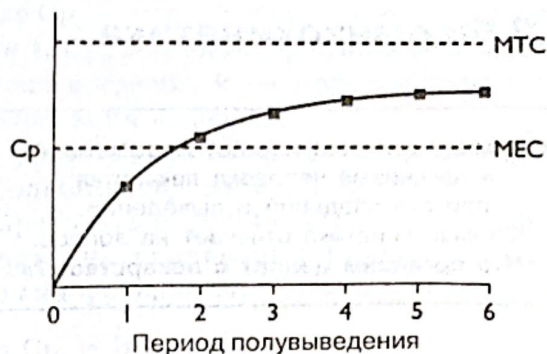
В данном случае либо доза слишком низкая, либо клиренс слишком высокий.

Факторы, вызывающие повышение клиренса:

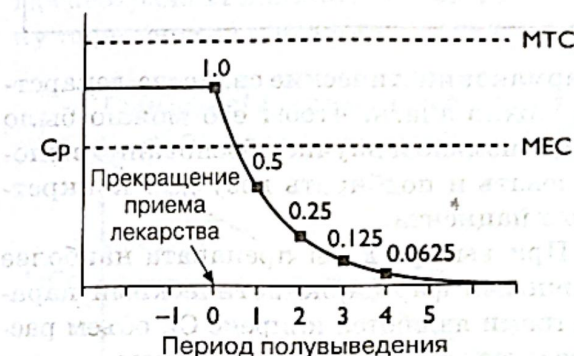
- Естественные вариации
- Плохое всасывание
- Высокая степень метаболизма первичного прохождения
- Врожденный усиленный метаболизм
- Индукция ферментов
- Отсутствие взаимопонимания с пациентом

Время, необходимое для достижения равновесного состояния

Время, необходимое для достижения равновесного состояния, определяется периодом полувыведения ($t_{1/2}$) данного препарата. Для достижения $>90\%$ равновесной концентрации требуется время $4 \times t_{1/2}$.



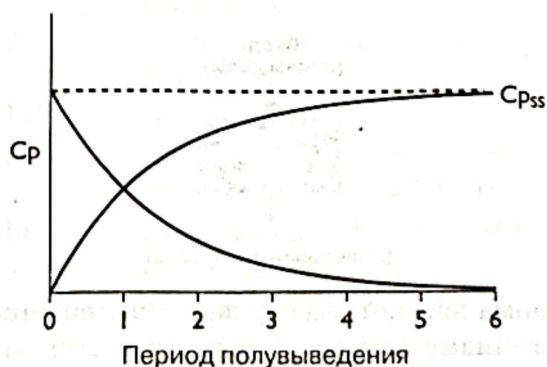
Время выведения препарата



Этот параметр также определяется величиной $t_{1/2}$ для данного препарата. Для снижения концентрации до $<10\%$ начального уровня требуется время $4 \times t_{1/2}$.

Компоненты кривой равновесного состояния

Кривая равновесного состояния является результатом сложения кривых поступления и выведения вещества.



1.2 Фармакокинетика

Фармакокинетика изучает перемещение в организме человека лекарства при его введении и выведении. Фармакокинетика отвечает на вопрос: «Что организм делает с лекарством?»

Фармакодинамика изучает эффекты и механизмы действия лекарства. Фармакодинамика отвечает на вопрос: «Что лекарство делает с организмом?»

Фармакокинетические свойства лекарства важно знать, чтобы его можно было рационально и научно обоснованно использовать и подбирать дозу для конкретного пациента.

При выборе дозы препарата наиболее важными фармакокинетическими параметрами являются клиренс Cl , объем распределения V_d и период полувыведения $t_{1/2}$. Клиренс определяет поддерживающую дозу, V_d — нагрузочную дозу, а $t_{1/2}$ — время между приемами препарата (дозовый интервал).

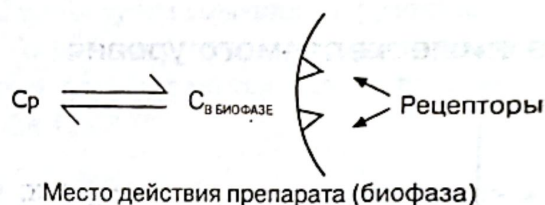
Однокамерная модель

Наиболее просто описать поведение лекарства с помощью однокамерной модели, в которой организм рассматривается как единая емкость (камера), внутри которой лекарство распределяется мгновенно и равномерно.



Фармакокинетика изучает перемещение в организме лекарства при его введении и выведении. При выборе дозы препарата

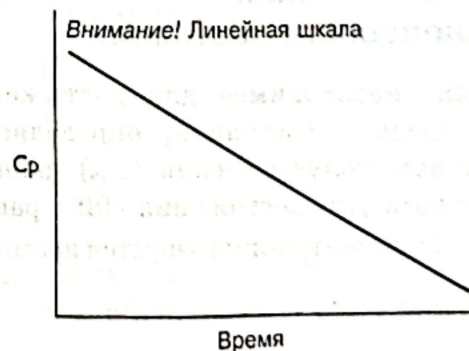
важно знать его концентрацию непосредственно в месте приложения его активности. Эту величину трудно измерить. В равновесном состоянии концентрация вещества в каждом конкретном участке находится в равновесии с концентрацией в плазме (C_p). На практике обычно измеряют величину C_p .



Фармакокинетику лекарственного препарата обычно изучают с помощью внутривенных инъекций или инфузии, поскольку в таком случае можно считать, что 100% введенной дозы ассимилировано организмом. Значения параметров Cl , V_d и $t_{1/2}$ определяют из зависимости концентрации препарата в плазме крови от времени.

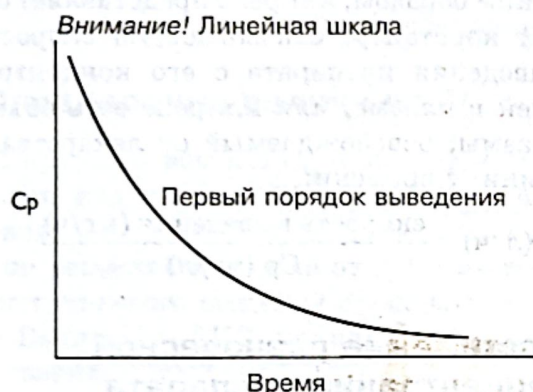
Нулевой порядок выведения препарата

Было бы слишком просто, если бы после внутривенного введения препарата концентрация C_p линейно уменьшалась во времени. Такая ситуация, называемая нулевым порядком выведения препарата, наблюдается крайне редко. Известным примером может служить поведение этанола, концентрация которого снижается с линейной скоростью около 15 мг/100 мл/ч.



Первый порядок выведения препарата

Гораздо чаще наблюдается *первый порядок* выведения препарата, при котором угол наклона кривой концентрации вещества в плазме не постоянен во времени, а зависит от концентрации. Чем выше концентрация, тем выше скорость выведения препарата. Концентрация падает «экспоненциально» с течением времени.



Эта кривая описывается уравнением:

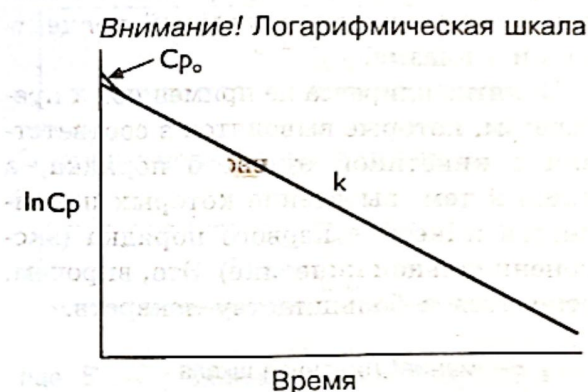
$$Cp_t = Cp_0 \times e^{-kt}$$

где Cp_t — концентрация в момент времени t , Cp_0 — концентрация в нулевой момент времени, k — константа скорости выведения вещества.

Данное уравнение трудно использовать (большинству из нас!). Его можно преобразовать в линейное выражение, если взять натуральный логарифм каждого члена уравнения:

$$\ln Cp_t = \ln Cp_0 - kt$$

Теперь мы имеем линейное уравнение общего вида $y = mx + c$ или в данном случае $y = c - mx$, поскольку кривая снижается, где m отражает наклон кривой, а c — точку пересечения с осью y .



Наиболее часто используемые в фармакокинетике величины и их обозначения

$t_{1/2}$	Период полувыведения препарата	Cp	Концентрация в плазме
Vd	Объем распределения	Cp_t	Концентрация в плазме в момент времени t
Cl	Клиренс	Cp_0	Концентрация в плазме в момент времени $t=0$
AUC	Площадь под кривой	Cp_{ss}	Концентрация в плазме в равновесном состоянии
F	Усвояемость при пероральном приеме	Ab	Количество препарата в организме
f_u	Фракция, выведенная в неизмененном виде	LD	Нагрузочная доза
PB	Связывание с белком	e	Основание натурального логарифма ($e = 2,7183$)
T_{max}	Время достижения максимальной концентрации	$\ln$	Логарифм с основанием e
C_{max}	Пиковая (максимальная) концентрация	k	Константа скорости выведения вещества
ss	Равновесное (стационарное) состояние		

1.3 Клиренс препарата

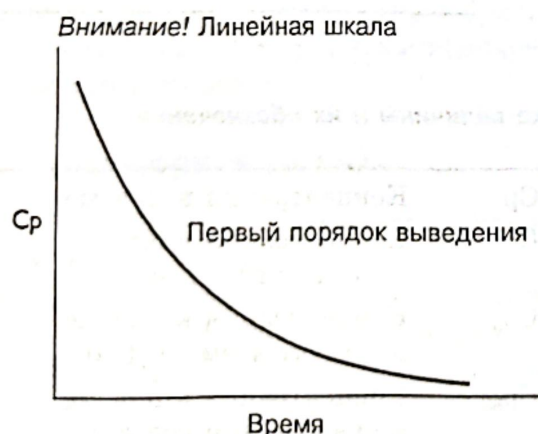
Клиренс Cl препарата (из плазмы) определяется как объем плазмы, освобождаемой от препарата в единицу времени. Клиренс — это константа, связывающая скорость выведения препарата с его концентрацией в плазме C_p ,

$$\text{Скорость выведения} = Cl \times C_p$$

Клиренс выражается в единицах объем/время, например л/ч.

Клиренс — наиболее важный фармакокинетический параметр; он определяет, прием какой дозы в единицу времени необходим для поддержания заданной концентрации в плазме.

Понятие клиренса не применяют к препаратам, которые выводятся в соответствии с кинетикой нулевого порядка, а лишь к тем, выведение которых подчиняется кинетике первого порядка (экспоненциальной кинетике). Это, впрочем, относится к большинству лекарств.



Этот график показывает, что скорость выведения препарата различна при разных концентрациях, т. е. определяется концентрацией.

$$\begin{aligned} \text{Скорость выведения} &\propto C_p \\ \text{Скорость выведения (мг/ч)} &= \\ &= \text{константа (л/ч)} \times C_p \text{ (мг/л)} \end{aligned}$$

Здесь константа и есть клиренс Cl , измеряемый в единицах объем/время (например, л/ч, если скорость выведения RE (от англ. Rate of Elimination) измеряется в мг/ч, а концентрация C_p — в мг/л).

$$RE = Cl \times C_p$$

Таким образом, клиренс представляет собой константу, связывающую скорость выведения препарата с его концентрацией в плазме, или клиренс есть объем плазмы, освобождаемый от лекарства в единицу времени:

$$Cl \text{ (л/ч)} = \frac{\text{скорость выведения (мг/ч)}}{C_p \text{ (мг/л)}}$$

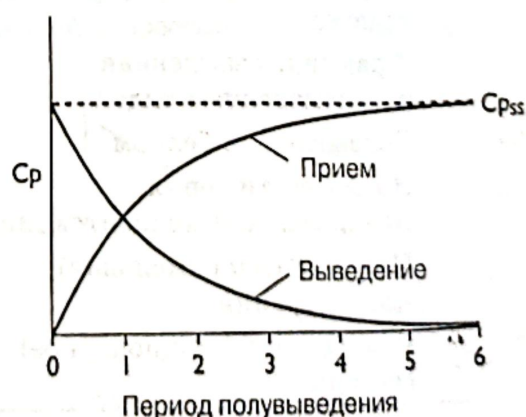
Достижение равновесной концентрации препарата в плазме (C_{pss})

Для поддержания желаемой концентрации C_p необходимо, чтобы лекарство поступало в организм с той же скоростью, с которой оно выводится, т. е.

$$\text{Скорость поступления} = \text{Скорость выведения}$$

$$\begin{aligned} \text{Скорость выведения} &= Cl \times C_p \\ \text{Скорость поступления} &= Cl \times C_{pss} \end{aligned}$$

$$\text{Поддерживающая доза} = Cl \times C_{pss}$$



Физиологический смысл клиренса

Главными органами, ответственными за клиренс лекарственных препаратов в организме, являются печень (метаболизм) и почки (удаление препарата в неизменном виде). Общий клиренс в организме является суммой клиренса для всех процессов, т. е.

$$Cl (\text{общий}) = Cl (\text{почки}) + Cl (\text{печень}) + Cl (\text{другие органы})$$

Определение величины Cl

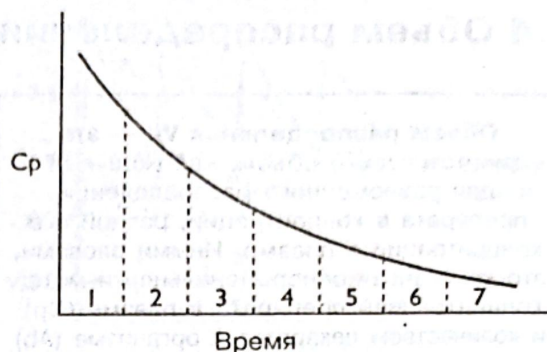
Клиренс Cl обычно определяют из площади под кривой AUC (от англ. Area under the curve) зависимости концентрации вещества в плазме от времени после внутривенного введения препарата.

Величину AUC находят, пользуясь «правилом трапеций»:

$$AUC = \text{Площадь 1} + \text{Площадь 2} + \dots + \text{Площадь n}$$

где каждая площадь аппроксимирована трапецией.

Физиологический смысл: величина k — объем тела. Ткань, освобождающаяся от ЛС за ед. времени. К. унит. — т. е. ор. назн. для трапеции



Площадь под кривой (AUC)

Чем больше значение AUC, тем меньше клиренс Cl.

$$Cl = \frac{\text{Доза}}{AUC}$$

В случае перорального приема:

$$Cl = \frac{F \times \text{Доза}}{AUC}$$

где F — усвояемость при пероральном приеме.



1.4 Объем распределения

Объем распределения V_d — это гипотетический объем, необходимый для равномерного распределения препарата в концентрации, равной его концентрации в плазме. Иными словами, это константа пропорциональности между концентрацией препарата в плазме (C_p) и количеством лекарства в организме (Ab),

$$Ab = V_d \times C_p$$

V_d измеряется в единицах объема или в единицах объема на кг.

Объем распределения V_d — второй важнейший фармакокинетический параметр после клиренса. Он определяет нагрузочную дозу, т. е. дозу, которая необходима для скорейшего достижения желаемой концентрации препарата в плазме (C_p).

Для достижения желаемой концентрации C_p необходимо, чтобы ткани, по которым распределяется лекарство (т. е. объем распределения) были бы «заполнены» им. Следовательно, V_d равен объему, внутри которого лекарство распределено в той же концентрации, что и в плазме.

Когда распределение достигнуто, количество препарата в организме (Ab) пропорционально концентрации в плазме (C_p).

$$Ab \propto C_p$$

$$Ab = \text{константа} \times C_p$$

Здесь константа имеет размерность объема (например, л), поскольку Ab выражается в единицах массы (например, мг), а C_p — в единицах концентрации (например, мг/л).

Итак, объем V_d — это коэффициент пропорциональности между концентрацией препарата в плазме и его количеством в организме.

$$Ab = V_d \times C_p$$

$$V_d = \frac{Ab}{C_p}$$

Параметр V_d часто называют гипотетическим объемом, поскольку он не имеет реального анатомического смысла. Понять это можно, если сравнить объем тела человека (50 – 100 л) со значениями V_d для некоторых лекарств, например V_d для гепарина составляет 5 л, гентамицина 15 л, дигоксина 500 л, акрихина 20000 л.

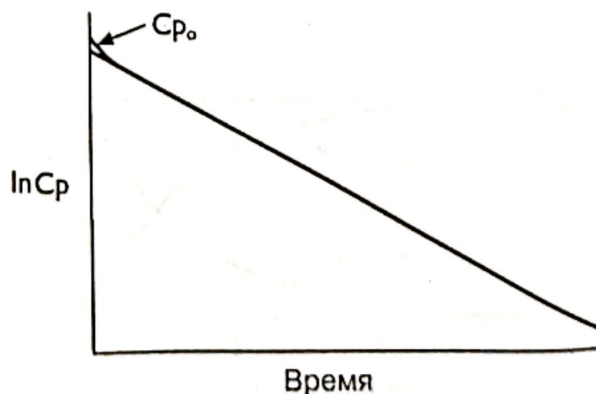
Жирорастворимые препараты (например, акрихин) характеризуются гораздо большей величиной V_d , чем полярные водорастворимые препараты (гепарин).

Определение величины V_d

Для нахождения V_d нужно знать Ab и C_p . Значение Ab точно известно в один-единственный момент времени — непосредственно после того, как препарат был введен внутривенно (и еще не начал выводиться из организма); в этот момент

$$Ab = \text{Доза}$$

Если известна C_p в нулевой момент времени (C_{p0}), то можно найти V_d . Параметр C_{p0} можно определить из зависимости $\ln C_p$ от времени после внутривенного введения. После того как препарат распределился, наблюдается «логарифмически линейное» падение концентрации препарата в плазме. C_{p0} можно найти путем обратной экстраполяции линейного участка кривой до пересечения с осью ординат (ось y). Затем можно рассчитать V_d .



Таким образом, в нулевой момент времени

$$Ab = \text{Доза}$$

$$\text{Доза} = Vd \times C_{p0}$$

$$Vd = \text{Доза} / C_{p0}$$

Расчет нагрузочной дозы (LD)

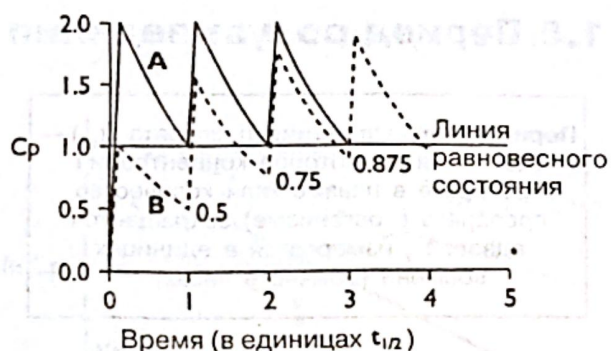
Итак, для достижения желаемой концентрации C_p нужно знать величину Vd для данного лекарственного препарата.

$$LD = Vd \times C_p (\text{желаемое})$$

Например, чтобы достичь концентрации дигоксина ($Vd \approx 500$ л) в плазме $C_p = 1,5$ мкг/л, нагрузочная доза препарата LD (от англ. Loading dose) должна составлять 750 мкг (0,75 мг):

$$LD (\text{мкг}) = 500 \text{ л} \times 1,5 \text{ мкг/л} = 750 \text{ мкг}$$

Используя нагрузочную дозу, можно быстро достичь равновесной концентрации.



Кривая A отражает введение нагрузочной дозы и последующих поддерживающих доз.

Кривая B отражает введение поддерживающих доз через интервалы времени, равные периоду полувыведения препарата.

Подводя итог, можно сказать, что наиболее важная информация, заключенная в параметре Vd , состоит в возможности рассчитать величину нагрузочной дозы LD, необходимой для скорейшего достижения желаемой концентрации C_p .

$$LD = Vd \times C_p$$

Vd исп. при подборе режима дозирования для расчета начр. дозы, позволяющей достичь желаемой конц. крови ле. в кратк.

1.5 Период полувыведения препарата

Период полувыведения препарата ($t_{1/2}$) — это время, за которое концентрация препарата в плазме (или количество препарата в организме) сокращается вдвое. $t_{1/2}$ измеряется в единицах времени (обычно в часах).

Параметр $t_{1/2}$ позволяет:

- 1) определить кинетику выведения препарата;
- 2) определить кинетику накопления препарата;
- 3) сделать выбор дозового интервала.

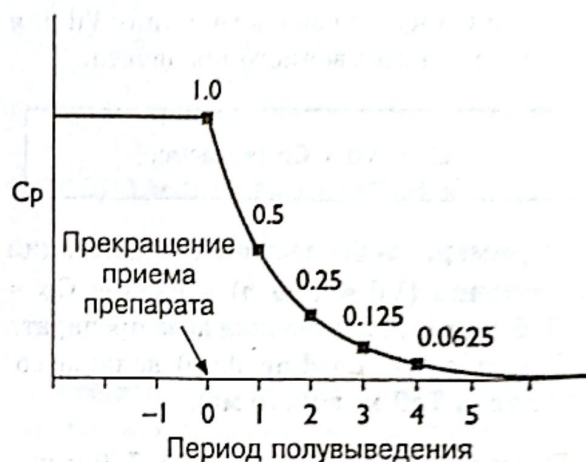
Определение величины $t_{1/2}$

Период полувыведения препарата ($t_{1/2}$) можно определить, построив график временной зависимости концентрации в полулогарифмических координатах, причем удобно на логарифмической шкале концентрации указать концентрацию. Период полувыведения равно времени, необходимому для уменьшения вдвое любой конкретной концентрации, например введенная концентрация 3 мг/л уменьшается до 1,5 мг/л.



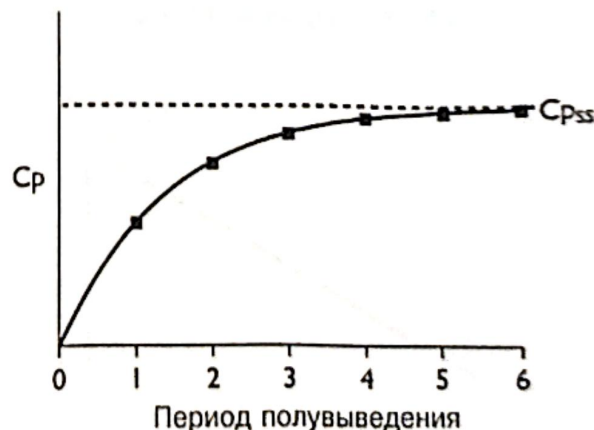
Кинетика выведения препарата

После прекращения ввода препарата C_p падает экспоненциально; значение $< 10\%$ исходного уровня достигается за время, равное четырем периодам полувыведения.



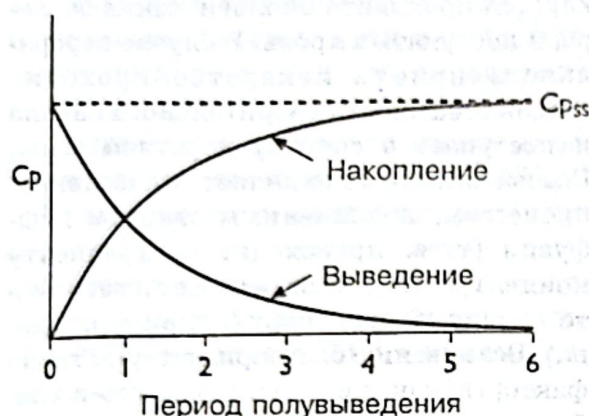
Кинетика накопления препарата

С началом внутривенного ввода препарата C_p увеличивается и достигает $> 90\%$ уровня равновесной концентрации за время, равное четырем периодам полувыведения.



Компоненты кривой равновесного состояния

Кривая равновесного состояния складывается из кривых, описывающих накопление и выведение препарата, т. е. в любой момент времени она отражает суммарный эффект действующей дозы и выведения препарата.



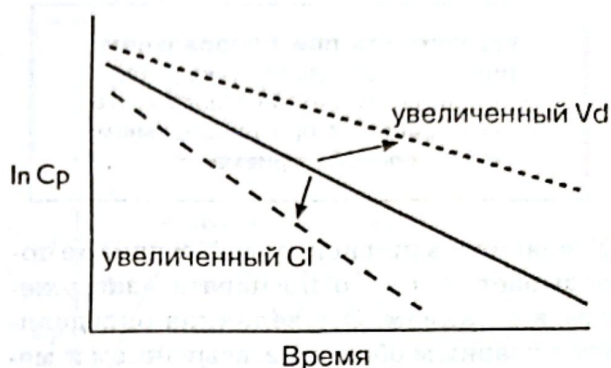
Выбор временного интервала для введения дозы

Дозовый интервал обычно выбирают, исходя из

- 1) величины $t_{1/2}$;
- 2) терапевтического индекса препарата;
- 3) удобства для пациента: лучше всего, если можно вводить препарат один или два раза в сутки.

Если клиренс препарата увеличивается (скажем, при дисфункции почек), то препарат, который обычно принимают три или четыре раза в день, можно назначить только один или два раза, причем это удобнее и для пациента. Так поступит хороший терапевт.

Соотношение между $t_{1/2}$, Vd и Cl



Логично, что чем больше Vd, тем больше $t_{1/2}$, т. е. тем больше времени нужно, чтобы удалить препарат из тканей, и аналогично, чем выше Cl, тем меньше $t_{1/2}$:

$$t_{1/2} \propto \frac{Vd}{Cl}$$

Это соотношение можно превратить в уравнение, если умножить правую часть на 0,693. $\ln 2 = 0,693$. Появление этого странного коэффициента объясняется тем, что $t_{1/2}$ подразумевает деление пополам.

$$t_{1/2} = \frac{0.693Vd}{Cl}$$

Это одна из важнейших формул клинической фармакокинетики. Из нее следует:

- Параметр $t_{1/2}$ *зависит* от Vd и Cl
- Vd и Cl — *независимые* переменные

1.6 Усвояемость при пероральном приеме

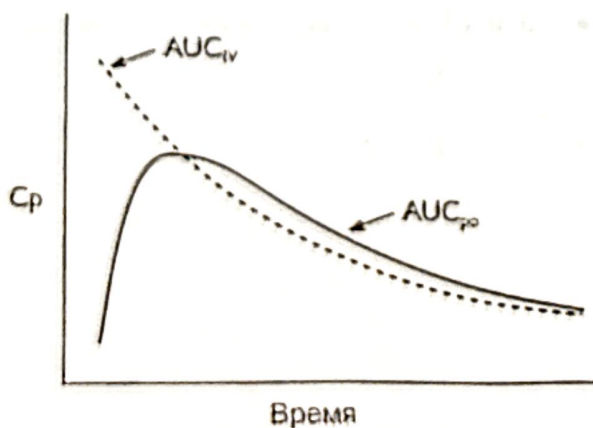
Усвояемость при пероральном приеме — это доля препарата, которая достигает большого круга кровообращения при пероральном способе приема.

Усвояемость при пероральном приеме показывает, сколько препарата «загружено» в организм. Эта величина определяется главным образом всасыванием и метаболизмом первичного прохождения.

Усвояемость при пероральном приеме обычно определяют из сравнения с общим количеством препарата в системном кровотоке после внутривенного введения, т. е. это доля (фракция) препарата (F); которая равна отношению количества препарата, попавшего в организм при пероральном приеме (po) и внутривенном введении (iv):

$$F = \frac{AUC_{po}}{AUC_{iv}}$$

Общее количество препарата в системном кровотоке определяется по площади под кривой для зависимости концентрации от времени (AUC). Величины AUC при пероральном приеме и внутривенном введении препарата могут различаться. Усвояемость при пероральном приеме может быть равной или меньше единицы.



Что влияет на усвояемость при пероральном приеме?

- 1) Всасывание
- 2) Метаболизм первичного прохождения

Всасывание

Этот процесс отражает способность лекарства проходить биологические барьеры и поступать в кровь. В случае перорального приема лекарство проходит сквозь стенки пищеварительного канала и поступает в систему воротной вены. Всасывание обычно является пассивным процессом, подчиненным законам диффузии (т. е. происходит по градиенту концентрации). Иногда может иметь место активный транспорт (например, L-допа). Всасыванию благоприятствуют такие факторы, как жирорастворимость и слабая полярность вещества. Значение pH также влияет на всасывание, но скорее на скорость процесса, чем на его глубину.

Эффект первичного прохождения (first-pass-метаболизм)

Здесь речь идет о метаболизме препарата до его попадания в системный кровоток, т. е. о его *пресистемном метаболизме*. Некоторые лекарства, в частности жирорастворимые препараты, настолько легко метаболизируются, что при их первичном прохождении через печень происходит их пресистемное выделение. Пресистемный метаболизм осуществляется в пищеварительном тракте (эстрогены), в системе воротной вены (превращение аспирина в салициловую кислоту) или в печени (в большинстве случаев).

Влияние пищи на усвояемость при пероральном приеме

Интересно отметить, что пища противоположным образом влияет на всасывание и метаболизм первичного прохождения. Обычно пища *снижает* усвояемость при пероральном приеме тех препаратов, ко-

которые слабо растворяются в жирах, вызывая тем самым проблему с их всасыванием, например усвояемость атенолола при пероральном приеме во время или после еды снижается на 50 %.

Однако пища обычно повышает усвояемость препаратов, которые подвергаются первичному прохождению: пища усиливает кровоток в воротной вене, усиливая доставку препарата в печень, частично насыщая метаболические пути и открывая обходные пути для прохождения препарата. В итоге, усвояемость этого препарата при пероральном приеме *возрастает*, например пища повышает усвояемость метопролола на 50%.

Некоторые компоненты пищи, например грейфрутовый сок, с лекарствами пресистемного выделения вызывают повышение их усвояемости при пероральном приеме (антагонисты кальция, некоторые статины).

Нечеткость терминологии

Иногда возникает путаница между понятиями «усвояемость при пероральном приеме», «биодоступность» и «всасывание». Термин «усвояемость при пероральном приеме» предпочтителен, поскольку он воспринимается однозначно.

«Биодоступность» — давно введенный термин; причем по определению — это *скорость и степень всасывания*. Проблема заключается в том, что в самом этом определении уже используется термин «всасывание». В то же время всасывание, — это только часть процесса, в котором лекарство достигает системного кровотока. Еще одна проблема с термином «биодоступность» состоит в том, что с его помощью пытаются описать сразу два понятия — *скорость всасывания* и его *степень*. Более полезно разделить эти два параметра на независимые, а именно: с помощью усвояемости при пероральном приеме описывать *степень всасывания*, а с помощью величины T_{max} характеризовать *скорость всасывания*.

Время достижения пиковой концентрации (T_{max})

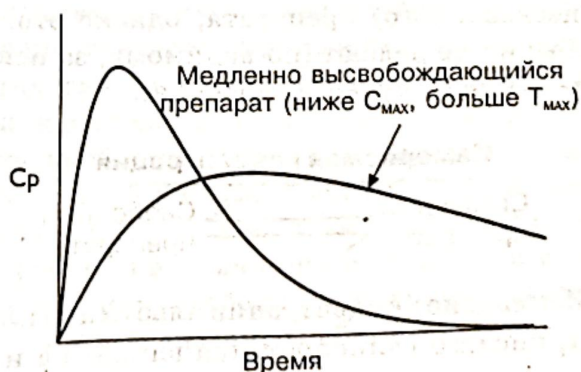
T_{max} — время, необходимое для достижения максимальной (пиковой) концентрации.



T_{max} — это не столь важный параметр, как усвояемость при пероральном приеме. Малое значение T_{max} может быть полезно в тех случаях, когда эффекта хотят достичь очень быстро, например снять головную боль. Однако малое значение T_{max} может оказывать и негативный эффект, связанный с быстрым приближением к пиковой концентрации.

Медленно высвобождающиеся препараты

Увеличение времени T_{max} и пролонгированное действие лекарства могут быть достигнуты при использовании таблеток или капсул, созданных так, чтобы медленно выпускать содержимое. В таком случае происходит сглаживание профиля концентрации и наблюдается более ровное действие препарата.



1.7 Связывание с белком

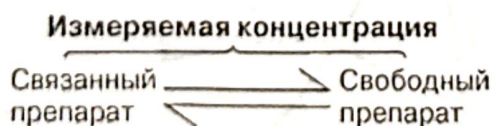
Связывание с белком важно только при интерпретации измеренных концентраций в плазме.

Существует огромная путаница в вопросе о важности связывания белка РВ (*от англ. protein binding*) для действия лекарств. Несмотря на то что лекарства могут вытеснять друг друга из комплекса с белком, связывание лекарства с белком не играют почти никакой роли. Якобы клинически важные проявления взаимодействия препаратов с белками на самом деле имеют дополнительный механизм действия, например изменение клиренса, что является причиной, лежащей в основе наблюдаемого клинического эффекта.

Кислые препараты в значительной степени связываются с альбумином. Основные препараты главным образом связываются с α_1 -кислым гликопротеином (орозомукоидом), белком острой фазы, а также с альбумином и β -липопротеинами.

Связывание с белком действительно важно при интерпретации данных по концентрации лекарственных препаратов в плазме. Если не измеряются концентрации в плазме, то о связывании с белком можно практически забыть.

Внимание! При измерении концентрации препарата в плазме определяют его суммарную концентрацию, т. е. сумму концентраций связанного и не связанного с белком препарата. Возможно измерить отдельно концентрацию свободного (несвязанного) препарата, однако этого обычно не делают (по-видимому, за исключением случая фенитоина).



Изменение концентрации альбумина или α_1 -кислого гликопротеина влияет на из-

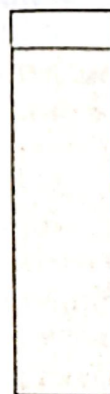
меряемую (общую) концентрацию препарата, поскольку изменится концентрация связанного препарата.

Однако только свободный препарат действует на рецепторы и оказывает эффект. Следовательно, именно концентрация свободного препарата, а не общая концентрация, действительно важна для проявления желаемого и побочного эффектов.

Концентрация свободного препарата зависит от клиренса свободного препарата (см. разд. 1.3) и не зависит от изменения концентрации белков плазмы. Следовательно, за редким исключением, нет необходимости изменять дозу препарата при тех состояниях, когда изменяется связывание с белком.

Заблуждения относительно связывания белков с лекарственными препаратами

Много сообщалось о так называемом белковом связывании препаратов. Хотя лекарственные препараты могут соперничать за связывание на соответствующих участках белков, особенно альбумина, это не влияет на свободную концентрацию препаратов.



Без вытесняющего агента



С вытесняющим агентом

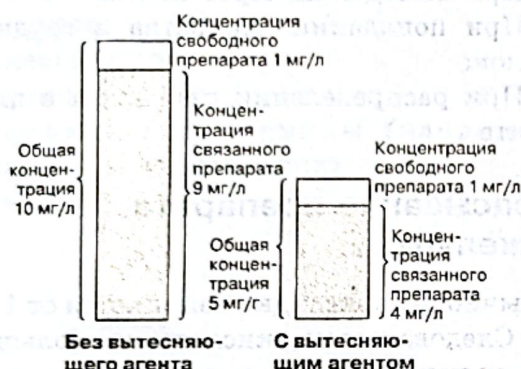
Здесь отражена гипотетическая ситуация

Если бы препарат не выводился из организма, то введение белок-связывающего/вытесняющего агента повысило бы концентрацию свободного препарата.

В реальной ситуации препарат выводится. Поскольку равновесная концентрация свободного препарата зависит только от поддерживающей дозы и клиренса свободного препарата

Поддерживающая доза = $Cl \times C_p$

то концентрация свободного препарата возвращается на тот же уровень, что был до вытеснения, хотя общая концентрация препарата теперь ниже, чем раньше.

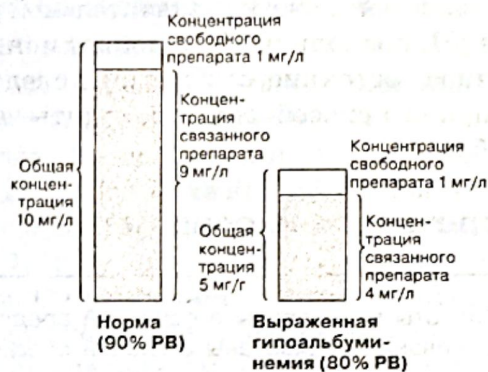


Интерпретация измеренных концентраций в плазме при терапевтическом лекарственном мониторинге

«Проблемы» с белковым связыванием возникают из того факта, что измеряемая концентрация препарата является суммой концентраций связанного и несвязанного препарата. При гипоальбуминемии (например, при заболевании почек) общая концентрация таких кислых препаратов, как фенитоин, будет ниже из-за пониженного связывания с белком. Однако концентрация свободного препарата будет такой же, как и в нормальном состоянии (считаем, что клиренс свободного препарата не меняется). Тот же принцип применим при нормальном содержании белка (например, для фенитоина: в терапевтическом диапазоне общая концентрация составляет 10–20 мг/л, свободная концентрация — 1–2 мг/л).

При гипоальбуминемии свободная концентрация препарата (и его эффект) такие же, как в норме, но общая измеряемая концентрация в 2 раза меньше.

Если бы дозу увеличили до общей концентрации 10 мг/л, то свободная концентрация возросла бы до 2 мг/л, что могло бы оказаться токсичным. Заметьте, что ситуация при гипоальбуминемии идентична той, что описана для случая вытеснения препарата (см. выше).



Препараты с насыщаемым связыванием белка

Некоторые препараты в терапевтических концентрациях насыщают все доступные участки белков. В подобной ситуации общая концентрация препарата (связанного + несвязанного) увеличивается нелинейно с увеличением дозы. Интерпретация измеряемых концентраций в этом случае затрудняется. Если можно было бы измерить свободную концентрацию отдельно, то видно было бы, что она линейно зависит от дозы.

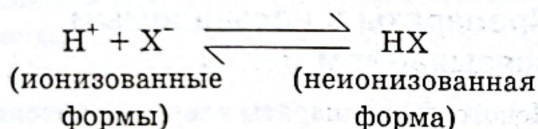
К препаратам с насыщаемым связыванием белка относятся цефтриаксон, гидрокортизон, преднизон, тиоридазин и вальпроат натрия. Связывание с белком имеет клиническое значение только в случае вальпроата натрия, поскольку его концентрацию иногда измеряют при терапевтическом мониторинге. Насыщаемое связывание белка делает измерение концентрации этого препарата затруднительной. Для других препаратов при подборе дозы не нужно учитывать связывание с белком, поскольку концентрацию препаратов обычно не измеряют, а концентрация свободного препарата ведет себя предсказуемым образом.

1.8 pH и фармакокинетика

В некоторых ситуациях локализация препарата меняется в зависимости от разницы в значениях pH с одной и другой стороны биологического барьера. Локализация некоторых слабых кислот и оснований чувствительна даже к незначительной разнице pH, поскольку pH изменяет ионизационное состояние вещества и, следовательно, его способность проходить через мембрану.

Теоретические основы

Кислоты ионизованы в основной среде.
Основания ионизованы в кислой среде.



Если внести дополнительно ионы H^+ (например, в виде кислоты), то равновесие сдвинется вправо. Если внести ионы OH^- (добавить основание), то ионы H^+ будут расходоваться и равновесие сдвинется влево. Неионизованное лекарство проходит сквозь липидный биологический барьер (например, мембрану) лучше, чем ионизованное лекарство.

Уравнение Гендерсона-Хассельбальха

Для кислот:

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \lg \frac{\text{ионизированное вещество}}{\text{неионизированное вещество}}$$

Для оснований:

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \lg \frac{\text{неионизированное вещество}}{\text{ионизированное вещество}}$$

Внимание! Значение pK_a — это pH, при котором 50% препарата ионизовано (а 50% неионизовано). Соотношение между ионизованной и неионизованной формами слабых кислот с pK_a от 3 до 7,5 меняется при физиологических значениях

pH. Аналогичным образом, изменяется и соотношение между ионизованной и неионизованной формами слабых оснований с pK_a от 5 до 11.

Когда это важно?

- При всасывании препарата в желудке
- При выведении через почки
- При попадании лекарства в грудное молоко
- При распределении препарата в плаценте

Всасывание препарата в желудке

Обычно pH в желудке изменяется от 1 до 4. Следовательно, кислоты по большей части неионизованы и могут всасываться (аспирин), однако, поскольку всасывающая поверхность тонкой кишки много больше, чем желудка, основные процессы всасывания (в том числе и кислот) происходят именно там.

Выведение препаратов через почки

Уровень pH в моче изменяется от 4,5 до 7,5. Слабые кислоты могут быть как неионизованными при pH 4,5, так и сильно ионизованными при pH 7,5. Обратное всасывание из просвета почечного канала в кровь может происходить в том случае, если препарат неионизован. Следовательно, в кислой моче будет происходить обратное всасывание, а в щелочной — выделение препарата. И наоборот, в щелочной моче будет происходить обратное всасывание слабых оснований, а в кислой моче — их выведение. Этот принцип иногда используют для усиления выведения препаратов при передозировке (например, выведение аспирина можно усилить добавлением бикарбоната).

Препараты, выведение которых зависит от рН

Кислоты (выведение усиливается щелочным диурезом):

- фенobarбитал
- салицилаты

Основания (выведение усиливается кислотным диурезом):

- амфетамины
- метадон
- мексилетин
- фенциклидин
- фенилпропаноламины (например, эфедрин, псевдоэфедрин)
- хинидин

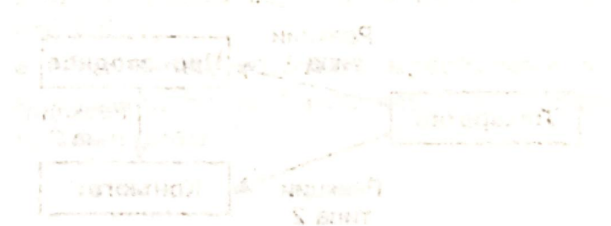
Распределение лекарственных препаратов в грудном молоке, плаценте и в «третьих пространствах»

рН молока, околоплодной жидкости и большинства «третьих пространств» (асцитической и плевральной жидкостей и т. д.) несколько ниже, чем в плазме (~7 против ~7,4). Следовательно, основания имеют тенденцию концентрироваться в этих средах, поскольку они относительно более ионизованы на кислой стороне биологического барьера и легко захватываются. Этот эффект называют *ионным захватом*. Он проявляется в любой ситуации, когда биологический барьер характеризуется градиентом рН, и там, где применимы законы диффузии (при абсцессе, в синовиальной жидкости и т. д.).

Важным фактором, влияющим на распределение лекарственных препаратов в грудном молоке, плаценте и в «третьих пространствах», является ионизация препарата. Основания (например, амфетамины, метадон, мексилетин, фенциклидин, фенилпропаноламины, эфедрин, псевдоэфедрин, хинидин) имеют тенденцию концентрироваться в этих средах, поскольку они относительно более ионизованы на кислой стороне биологического барьера и легко захватываются. Этот эффект называют *ионным захватом*. Он проявляется в любой ситуации, когда биологический барьер характеризуется градиентом рН, и там, где применимы законы диффузии (при абсцессе, в синовиальной жидкости и т. д.).

Таким образом, распределение лекарственных препаратов в грудном молоке, плаценте и в «третьих пространствах» зависит от их ионизации и от градиента рН.

Важным фактором, влияющим на распределение лекарственных препаратов в грудном молоке, плаценте и в «третьих пространствах», является ионизация препарата. Основания (например, амфетамины, метадон, мексилетин, фенциклидин, фенилпропаноламины, эфедрин, псевдоэфедрин, хинидин) имеют тенденцию концентрироваться в этих средах, поскольку они относительно более ионизованы на кислой стороне биологического барьера и легко захватываются. Этот эффект называют *ионным захватом*. Он проявляется в любой ситуации, когда биологический барьер характеризуется градиентом рН, и там, где применимы законы диффузии (при абсцессе, в синовиальной жидкости и т. д.).



2 Факторы, влияющие на выбор дозы

2.1 Метаболизм лекарств

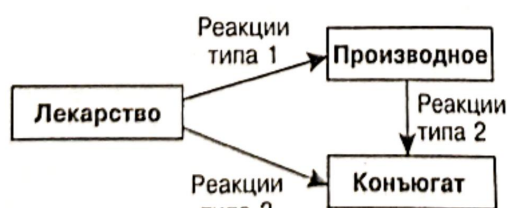
Изменения в метаболизме лекарств являются основной причиной изменения их клиренса.

Некоторые лекарства выводятся в неизмененном виде через почки, поскольку представляют собой полярные соединения и не подвергаются обратному всасыванию в почечных канальцах. Остальные препараты, особенно жирорастворимые, подвергаются обратному всасыванию в почечных канальцах и продолжают постоянно циркулировать, если только не превращаются в производные, которые легче выводятся.

Метаболическая биотрансформация превращает лекарственные препараты в более полярные и легче выводящиеся формы. Образующийся метаболит может быть неактивным, менее активным или иногда более активным (метаболиты пролекарственных форм), чем исходная молекула.

Где происходит биотрансформация?

Процесс метаболизма лекарства происходит в основном в печени, но также в почках, на языке, слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, в плазме, ЦНС, и во многих других тканях. Некоторые препараты подвергаются последовательной биотрансформации.



К реакциям первого типа относятся окисление, восстановление и гидролиз. Наиболее часто встречаются реакции окисления (присоединение кислорода или удаление водорода). Реакции окисления включают деалкилирование, гидроксилирование, деаминирование и десульфирование. Большинство из этих реакций проходят с участием цитохрома р450.

К реакциям второго типа относятся реакции конъюгации с глюкуроновой кислотой, ацетилирование, сульфирование и метилирование. Количественно наиболее важным процессом является конъюгация с глюкуроновой кислотой.

Реакции с участием цитохрома р450 (CYP-метаболизм)

Эти реакции катализируются цитохромом р450-оксидазами преимущественно в печени. Буква «р» в названии этих железосодержащих ферментов означает «пигмент» (pigment), а 450 — это длина волны поглощения. У человека известно по крайней мере 13 семейств цитохромов и многочисленные подсемейства. Каждое семейство кодируется определенным геном. Используют следующие обозначения:



Клиренс препаратов в печени

Долю препарата, удаляемого из кровотока за один проход через печень, называют экстракционным отношением (ER — от англ. extration ratio):

$$ER = \frac{(C_{\text{на входе}} - C_{\text{на выходе}})}{C_{\text{на входе}}}$$

где C — это концентрация препарата.

Печеночный клиренс препарата зависит от экстракционного отношения и печеночного кровотока (HBF — от англ. hepatic blood flow), поскольку чем больше поток крови, тем лучше осуществляется подача препарата в печень.

$$\text{Клиренс печени} = \text{HBF} \times \text{ER}$$

Высокий клиренс: выведение препарата определяется скоростью кровотока. Если экстракционное отношение близко к единице (полная экстракция), то величина печеночного клиренса приближается к величине печеночного кровотока. В таком случае говорят о выведении препарата, определяемом скоростью кровотока, или о высоком клиренсе.

Низкий клиренс: выведение препарата не зависит от скорости кровотока. Если экстракционное отношение низкое, то зависимости от скорости кровотока не наблюдается, поскольку доставка большего количества препарата в печень не приведет к усилению его выведения.

Метаболизм первичного прохождения. Препараты, попадающие после всасывания в систему воротной вены, прежде чем попасть в большой круг кровообращения, должны пройти через печень. Если экстракционное отношение близко к единице, то лишь малая доля препарата попадет в системный кровоток. В данном случае выведение при первичном прохождении приближается к 100% и усвояемость перорально принимаемого препарата (F) близка к нулю. Например, лигнокаин имеет экстракционное отношение 0,7, следовательно, $F = 0,3$.

Возможны три ситуации, при которых падает степень первичного прохождения и возрастает усвояемость препаратов при пероральном приеме.

1) **Высокая пероральная доза.** Такие препараты как пропранолол насыщают ме-

таболические ферменты; в результате сокращается степень первичного прохождения и возрастает усвояемость препаратов при пероральном приеме.

2) **Усиленный кровоток.** Повышенный печеночный кровоток (например, после приема пищи) доставляет больше лекарства к метаболическим ферментам, иногда насыщая их. Это приводит к снижению первичного прохождения препаратов с высоким клиренсом (пропранолол).

3) **Хронические заболевания печени.** Снижается клиренс печени и возрастает роль обходных путей метаболизма.

Некоторые примеры лекарств с высоким и низким клиренсом

Высокий клиренс	Низкий клиренс
Антидепрессанты	Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)
Антипсихотические препараты	Противосудорожные препараты
Антагонисты кальция	Большинство бензодиазепинов
Наркотические препараты	
Нитраты	
Большинство препаратов, назначаемых при болезни Паркинсона	
Большинство статинов	
Многие β -блокаторы	

Клиническое значение препаратов с высоким клиренсом

- Подвергаются первичному прохождению
- Выделение зависит от скорости кровотока
- Может потребоваться снижение дозы в случае снижения кровотока, например при застойной сердечной недостаточности (ЗСН)
- Могут подвергаться пресистемному взаимодействию, например, с грейпфрутовым соком.

2.2 Метаболизм с насыщением

Насыщение метаболизма вызывает непропорциональное (нелинейное) увеличение концентрации препарата при увеличении дозы.

Для всех лекарственных препаратов теоретически возможна ситуация, когда они насыщают свои метаболические пути. Для большинства препаратов концентрация, при которой начинает наблюдаться насыщение, выше той, которая обычно применяется в терапевтических целях. Однако для некоторых препаратов насыщение возможно и при терапевтических дозах.

Рассмотрим зависимость Михаэлиса-Ментен:

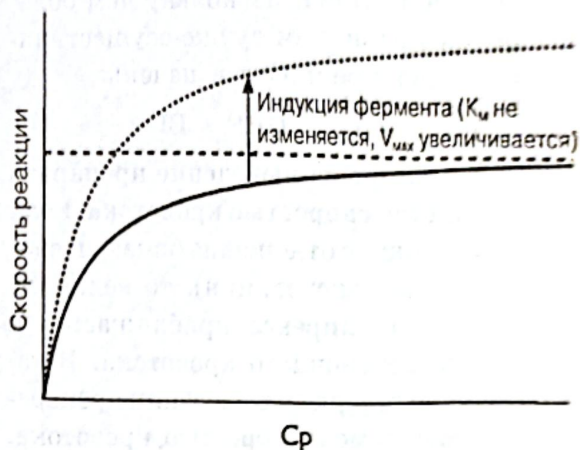


Кривая приближается к максимальному значению скорости реакции (V_{max}). Константа Михаэлиса K_M — это концентрация, при которой достигается скорость реакции, равная половине максимальной скорости.

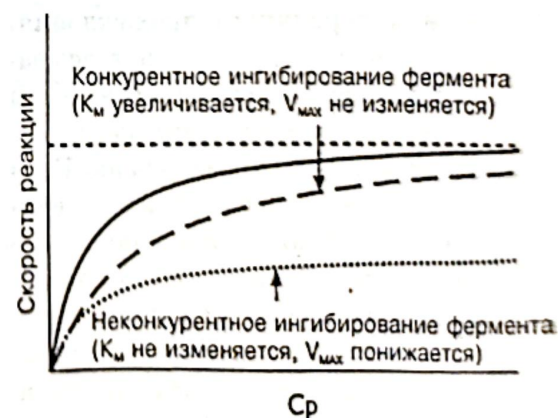
$$\frac{dc}{dt} = \frac{V_{max} C_p}{K_M + C_p}$$

Скорость V_{max} связана с общим количеством фермента, участвующего в метаболизме. Константа K_M обратно пропорциональна сродству препарата к ферменту: чем выше сродство, тем ниже K_M .

Индукторы синтеза ферментов, которые увеличивают количество доступного фермента, повышают V_{max} , но не влияют на K_M .



Те ингибиторы ферментов, которые конкурируют за фермент с другими препаратами, не изменяют значения V_{max} , но повышают K_M . Те ингибиторы, которые действуют непосредственно на фермент, снижают V_{max} , а на K_M могут как оказывать, так и не оказывать влияния.

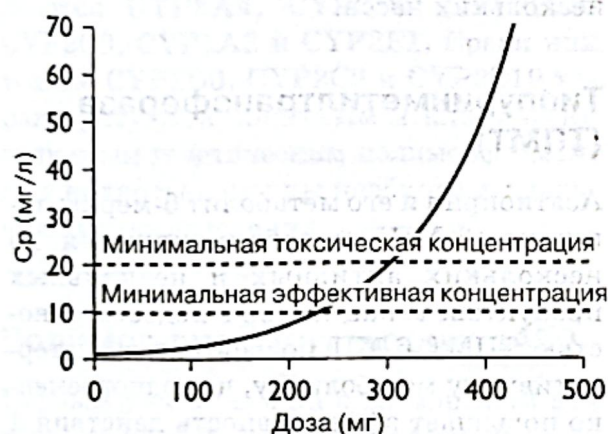


Внимание! При концентрациях ниже K_M скорость выведения препарата почти прямо пропорциональна концентрации препарата в плазме ($RE \propto C_p$). Здесь параметр C_p стоит в первой степени и такие реакции называют реакциями первого порядка. График зависимости $\lg C_p$ от времени представляет собой прямую.

При концентрациях выше K_M скорость выведения перестает зависеть от концентрации препарата. Наблюдается нулевой порядок реакции, поскольку нет зависимости от C_p .

На практике большинство препаратов имеют значения K_M много выше их терапевтических концентраций, следовательно, обычно реализуется кинетика первого порядка.

Некоторые широко известные препараты в терапевтической концентрации приводят к насыщению метаболизма. В таком случае концентрация препарата может расти быстрее, чем при прямопропорциональной зависимости (фенитоин).



• Для фенитоина $K_M \approx 7$ мг/л. Следовательно, его концентрация является насыщающей при дозе, равной нижнему значению терапевтического диапазона (10–20 мг/л).

• Концентрация аспирина становится насыщающей после приема лишь одной или двух таблеток по 300 мг.

• Для алкоголя $K_M \approx 0,01$ г/100 мл. Следовательно, его метаболизм протекает в соответствии с реакцией нулевого порядка для широкого диапазона концентраций (обычные ограничения для вождения автомобиля 0,05–0,08 г/100 мл).

Некоторые препараты, которые выводятся нелинейно (метаболизм с насыщением)

Препарат	Метаболический путь
Алкоголь	Алкогольдегидрогеназа
Аспирин	Реакции конъюгации
Клонидин	Активное выведение через почечные каналцы
Флуоксетин	CYP2D6
Метотрексат	Активное выведение через почечные каналцы
Пароксетин	CYP2D6
Фенитоин	CYP2C9/2C19
Пропафенон	CYP2D6
Верапамил	CYP3A4

Для препаратов с насыщаемым метаболизмом дозу увеличивают постепенно.

2.3 Фармакогенетика

Некоторые пути метаболизма лекарств подвержены генетическому полиморфизму, который нужно учитывать при выборе дозы препарата.

Быстрое/медленное ацетилирование

Ацетилирование относится к реакциям конъюгации (второй тип реакций биотрансформации). Ацетилирование катализируется ферментом N-ацетилтрансферазой; процесс происходит быстро у 50% белого населения. Статус ацетилирования определяется отношением концентраций исходного препарата и метаболита в плазме крови или моче. Среди лекарств, на которые влияет статус ацетилирования, следует выделить:

- прокаинамид и гидралазин (при медленном ацетилировании повышается риск системной красной волчанки);
- сульфонамиды (при медленном ацетилировании повышается риск гемолиза);
- изониазид (при медленном ацетилировании повышается риск периферической нейропатии; при быстром ацетилировании повышается риск гепатита).

Конъюгация с глюкуроновой кислотой

Конъюгация с глюкуроновой кислотой — другая важная реакция второго типа она также подвержена генетическому полиморфизму. Пациенты с синдромом Жильберта страдают недостатком глюкуронилтрансферазы, что выражается в повышенном уровне билирубина.

Альдегиддегидрогеназа

Около 50% людей монголоидной расы имеют недостаточность альдегиддегидро-

геназы. В их организме не метаболизируется ацетальдегид, образующийся из спирта, и может развиваться «реакция дисульфирама» — накопление ацетальдегида, вызывающее покраснение лица и рвоту.

Дефицит псевдохолинэстеразы

Один человек из 3000 не может метаболизировать сукцинилхолин. После применения сукцинилхолина (например, при анестезии) требуется проведение искусственного дыхания на протяжении нескольких часов.

Тиопуринметилтрансфераза (ТПМТ)

Азатиоприн и его метаболит 6-меркаптопурин (6-МП) метаболизируются до нескольких активных и неактивных продуктов. У пациентов с недостаточностью ТПМТ 6-МП подвергается альтернативному метаболизму, что одновременно повышает эффективность действия и усиливает побочные эффекты, особенно депрессию костного мозга. Среди людей белой расы один человек из 300 страдает особенно ярко выраженной недостаточностью ТПМТ, а 10% людей имеют промежуточный уровень активности этого фермента.



Дигидропиримидин дегидрогеназа (ДПД)

5-Фторурацил метаболизируется под действием ДПД. Полный или частичный дефицит ДПД наблюдается приблизительно у 0,1–3% белого населения. У таких пациентов может наблюдаться повышенный токсический эффект при приеме препарата.

Метаболизм с участием р450 (СУР-метаболизм)

Для метаболизма лекарств наиболее важными изоформами цитохрома р450 являются СУР3А4, СУР2D6, СУР2C19, СУР2C9, СУР1А2 и СУР2Е1. Среди них только СУР2D6, СУР2C9 и СУР2C19 характеризуются понятным и клинически значимым генетическим полиморфизмом. Для полноты картины необходимы дальнейшие исследования.

Полиморфизм цитохрома р450

Первым указанием на полиморфизм цитохрома р450 было открытие «медленного гидроксилирования» спартеина и дебризохина. В обеих реакциях задействован СУР2D6. Около 40% СУР-метаболизма осуществляется полиморфными ферментами. Интересно, что, судя по всему, наиболее распространенная изоформа цитохрома СУР3А4 не подвержена генетическому полиморфизму.

Определение статуса СУР

Статус СУР можно определить, исследуя фенотипические признаки (метаболическое отношение) или генотип. Метаболическое отношение — это отношение концентраций исходного препарата и его метаболита.

СУР2D6

У гомо- и гетерозиготных по этому признаку пациентов наблюдается соответственно высокое и промежуточное метаболическое отношение. Полное отсутствие гена приводит к *медленному метаболизму*. Встречается и дублирование или многократное повторение копий гена, что приводит к *сверхбыстрому метаболизму* и очень низким концентрациям препарата в организме.

У 5–10% белых людей и 1–3% представителей монголоидной и негроидной рас и полинезийцев метаболизм занижен. Клинические симптомы пониженного метаболизма с участием СУР2D6 наблюдались при приеме:

- *пергексила* — нейропатия, токсическое поражение печени;
- *фенформина* — молочный ацидоз;
- *тимолола (глазные капли)* — системная β-блокада;
- *флекаинида* — (?) смерть от аритмии.

Для превращения кодеина в его активный метаболит морфин требуется СУР2D6. Поскольку пациенты с ослабленным СУР2D6-метаболизмом не имеют активного фермента, кодеин не оказывает на них эффекта обезболивания.

СУР2C9

Из-за ослабленного метаболизма приблизительно 1–3% пациентов, принимающих в качестве антикоагулянта варфарин, должны получать его лишь по 1 мг/сут (в норме средняя доза 7 мг/сут).

СУР2D19

У 18–23% монголоидов и 3–5% людей белой и негроидной рас СУР2D19-метаболизм снижен. Площадь под кривой (AUC) для омепразола (ингибитор протонного насоса, ИПН) у таких пациентов повышается приблизительно в 12 раз.

Характеристики основных CYP,

Хромосома	3A4 7	2D6 22
Зонд(ы)	Нифедипин	Спартеин Дебризохин Декстрометорфан
Подвержен ферментативной индукции	++	-
Подвержен ферментативному ингибированию	++	++
Подвержен генетическому полиморфизму	Нет, но большая вариабельность	Да
% общего числа CYP-метаболизируемых препаратов	50%	25%
Основные субстраты	Различные стероиды, антагонисты кальция, макролиды, статины, ингибиторы протеаз	Липофильные основания, липофильные β-блокаторы, антидепрессанты, нейролептики, средства против аритмии, кодеин, трамадол

участвующих в метаболизме лекарств

2C19 10	1A2 15	2E1 10	2C9 10
Мефенитоин	Фенитоин Кофеин	Этанол	Толбутамид (Фенитоин)
±	+	+++	±
+	+	±	+
Да	?	?	Да
2-3%	5-10%	5%	5-10%
Различные ИПН, R-варфарин, фенитоин, моклобемид	Различные ксантины, парацетамол	В основном углеводороды, анестетики	В основном кислоты, НПВП, S-варфарин, фенитоин, лозартан

2.4 Выбор дозы при заболеваниях печени и других болезнях

Заболевания печени

Надежными показателями нарушений метаболической активности печени являются низкая концентрация альбумина и высокий уровень протромбина.

Не существует простого измеряемого параметра, отражающего ухудшение функции печени (такого, как Cl_{cr} при исследовании активности почек, см. разд. 2.5). Известны три причины, приводящие к снижению метаболизма лекарств в печени:

- 1) снижение метаболической активности ферментов;
- 2) снижение печеночного кровотока;
- 3) вне/внутрипеченочное шунтирование.

Подбор дозы может оказаться необходимым в случае быстро метаболизирующихся препаратов, особенно препаратов с низким терапевтическим индексом.

По всей видимости, действие лекарства с очень высоким метаболическим клиренсом меняется как при снижении кровотока, так и при понижении ферментативной активности, поэтому такие препараты наиболее чувствительны к изменениям функции печени.

Некоторые примеры лекарств с высоким и низким клиренсом приведены в таблице на с. 25.

Оценка нарушений функций печени

Концентрация альбумина и индексы протромбина (например, индекс INR — международный нормализованный коэффициент) отражают способность печени синтезировать белки, и, следовательно, они являются индикаторами способности печени синтезировать ферменты, метаболизирующие лекарственные препараты. Однако эти показатели нечувствительны к кратковременным сбоям в работе печени и указывают только на серьезную хроническую дисфункцию. Концентрация альбумина ниже 30 г/л (при норме 36–55 г/л)

или повышенный уровень протромбина (или INR) указывают на серьезные нарушения в работе печени.

Хронические заболевания печени скорее, чем острые заболевания, связаны с нарушением метаболизма. Острая печеночная недостаточность, однако также может быть связана с серьезными нарушениями способности печени метаболизировать лекарственные препараты.

К заболеваниям печени, при которых снижается метаболизм лекарств, относятся цирроз (любого происхождения), алкогольное поражение печени, вирусный гепатит (может как снижать, так и повышать метаболизм), порфирия и гепатома. Парадоксально, но не слишком серьезные заболевания печени, вызванные алкоголем, могут усиливать метаболизм некоторых препаратов посредством индукции ферментов.

Внимание! По всей видимости, цирроз, порфирия и гепатома не влияют на реакции конъюгации с глюкуроновой кислотой, и поэтому именно метаболизм препаратов (например, *морфина* и *лоразепам*), подвергающихся этой реакции, скорее всего не будет изменяться.

Холестатическая желтуха

При холестатической желтухе может наблюдаться нарушение выведения препаратов или их активных метаболитов, если они в значительной степени в неизменном виде выводятся с желчью. Кроме того, если препарат выводится в виде глюкуронида и подвергается внутрипеченочной циркуляции (после деконъюгации в пищеварительном канале), то этот процесс будет нарушаться.

Фармакодинамика

При серьезных заболеваниях печени печеночная энцефалопатия может ускоряться неправильным выбором дозы препаратов, вызывающих депрессию ЦНС, например седативных препаратов.

Выбор дозы при заболеваниях печени

Полезные (произвольные) приемы:

- 1) Снизить на 50% дозу препаратов с высоким клиренсом (зависимых как от кровотока, так и от активности ферментов).
- 2) Снизить на 25% дозу препаратов с низким клиренсом (зависимых только от активности ферментов).

Чрезвычайно внимательным нужно быть при использовании препаратов с низким терапевтическим индексом. Общий принцип: «Тише едешь — дальше будешь», — вполне применим к заболеваниям печени. Возможно, иногда следует использовать препараты, подвергающиеся конъюгации с глюкуроновой кислотой, а не окислению, например лоразепам вместо диазепама, или перейти на препараты, которые выводятся через почки, например заменить метопролол на атенолол.

Приемы при выборе дозы при заболеваниях печени

(при концентрации альбумина ниже 30 г/л или повышенном INR)

- Препараты с высоким клиренсом — снизить дозу на 50%
- Препараты с низким клиренсом — снизить дозу на 25%
- Перейти на препараты, выводящиеся через почки

Сердечно-сосудистые заболевания

Основной проблемой, влияющей на фармакокинетику в данном случае, является снижение минутного объема сердца, сопровождающееся уменьшением потока крови как к печени, так и к почкам. Следствия снижения минутного объема сердца следующие:

- Снижается кровоток в печени, что снижает клиренс препаратов с высоким Cl (зависящих от скорости кровотока, например *лигнокаин*).
- Снижается кровоток в почках, что снижает клиренс препаратов с высоким индексом f_u (*дигоксин*).

- Снижается тканевая перфузия, что снижает V_d липофильных препаратов, например *лигнокаина*.

- Снижается брыжеечный кровоток, что изменяет скорость всасывания, например *фруземида*.

Выбор дозы при сердечно-сосудистых заболеваниях

Основное внимание следует уделить препаратам с высоким клиренсом, выведение которых определяется скоростью кровотока (таблица на с. 25). Применяйте стратегию «тише едешь — дальше будешь». Для других препаратов выбор дозы должен определяться в соответствии с клиренсом креатина (Cl_{Cr}) и статусом альбумина/INR.

Выбор дозы при гастроэнтерологических заболеваниях

Основные процессы всасывания происходят в тонкой кишке. Это относится даже к кислым препаратам, поскольку огромная площадь поверхности тонкой кишки перекрывает влияние всех других физико-химических факторов (pK_a , степень ионизации и др.), которые, казалось бы, должны способствовать их преимущественному всасыванию в желудке. Изменение скорости опорожнения желудка изменяет **СКОРОСТЬ** усвоения перорально принимаемых препаратов, например снижается скорость всасывания анальгетиков.

Однако для большинства лекарств наиболее важно знать **СТЕПЕНЬ** усвояемости, а она редко сильно изменяется при желудочно-кишечных заболеваниях. Наиболее изучены такие заболевания, как болезнь Крона, кишечный инфантилизм и гастроэнтериты. Можно сказать, что при сокращении времени прохождения через кишечник возможно снижение степени усвояемости плохо растворимых или плохо всасываемых препаратов (например, некоторых антибиотиков).

2.5 Выведение лекарственных препаратов через почки

Для препаратов, которые не метаболизируются и выводятся через почки в неизмененном виде, можно записать:

Клиренс препарата $\propto$ Клиренс креатина
 $Cl \propto Cl_{Cr}$

Некоторые препараты, например *дигоксин*, выводятся через почки почти в неизмененном виде. Другие, такие как *фенитоин*, выводятся метаболическими путями. Некоторые предшественники лекарств, например *эналаприл*, превращаются в активные метаболиты, которые затем в неизмененном виде выводятся через почки. Известны препараты, подвергающиеся комбинации вышеуказанных процессов.

Почечный клиренс препаратов

Выделение в почечном клубочке

Лекарственные препараты проходят через почечные клубочки, где не связанная с белком часть препарата (свободная форма) распределяется вдоль гломерулярной мембраны. Максимальный клиренс препарата через почечные клубочки равен скорости гломерулярной фильтрации (GFR), а именно 1,5 мл/с. Связывание с белками ограничивает клиренс пропорционально доле связанного с белком препарата, т. е., если 50% препарата связано с белком, то клиренс через почечные клубочки составит 50% GFR.

Активная секреция

Препараты, не выводимые через почечные клубочки, с кровью движутся по капиллярам, расположенным в непосредственной близости от почечных канальцев.

Некоторые кислые препараты (пенициллины, НПВП, пробенецид, метотрексат) активно транспортируются из кровотока в просвет канальца в зависимости от их энергетического запаса, насыщенности, конкуренции и относительной субстратной специфичности. На этот процесс связывание препарата с белком не влияет, поскольку все происходит настолько быстро, что препарат легко уходит из участка связывания в белке. Для основных препаратов (дигоксин) также существует свой метаболический путь, зависящий от белка-переносчика, называемого Р-гликопротеином. Это место взаимодействия дигоксина и хинидина. На метаболическом пути с участием Р-гликопротеина конкурирует множество препаратов. Активный транспорт приводит к тому, что почечный клиренс превышает выделение через почечные клубочки и приближается к скорости почечного кровотока (вплоть до 1500 мл/мин).

Обратное всасывание

В почечных канальцах может происходить пассивное обратное всасывание, подчиняющееся законам диффузии, т. е. зависит от градиента концентрации, растворимости в жирах и иногда pH мочи (см. разд. 1.8). Может происходить и активное обратное всасывание, например пробенецид ингибирует обратное всасывание мочевой кислоты.

Клиренс лекарств и функции почек

Клиренс препаратов, полностью удаляемых через почки в неизмененном виде, пропорционален клиренсу креатина.

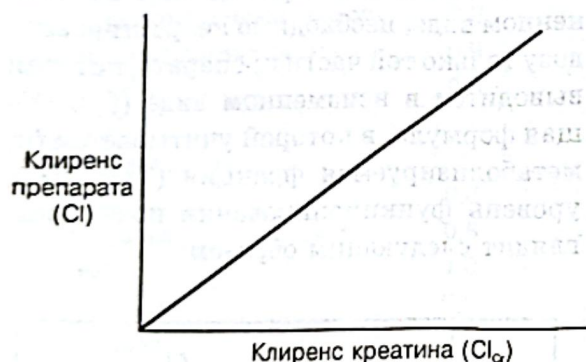
$$Cl \propto Cl_{Cr}$$

Фракция, выделяемая в неизмененном виде (f_u)

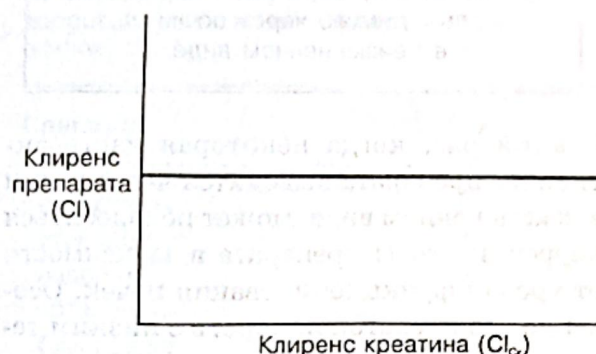
Индекс f_u обозначает фракцию препарата, выводящуюся через почки в неизмененном виде. Значение $f_u = 1$ подразумевает, что препарат полностью выведен через почки в неизмененном виде. Значение $f_u = 0$ подразумевает, что данный препарат через почки не выводится. Промежуточное значение f_u (например, $f_u = 0,5$) говорит о смешенном характере выведения препарата.

Выделение всего препарата через почки в неизмененном виде, $f_u = 1$ (гентамицин)

Дозу такого рода препаратов следует уменьшать прямо пропорционально степени ухудшения Cl_{Cr} . Например, если Cl_{Cr} составляет половину нормы, нужно использовать половинную дозу препарата.

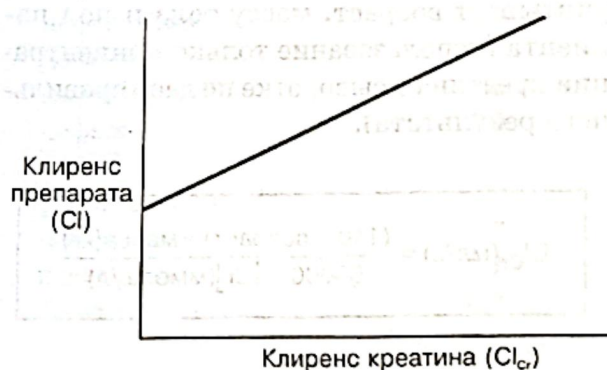


Выделение всего препарата метаболическим путем, $f_u = 0$ (фенитоин)



При почечной недостаточности не нужно сокращать дозу такого препарата.

Выделение препарата метаболическим путем и через почки, $f_u = 0,5$ (каптоприл)



Препарат с $f_u = 0,5$ на 50% выводится в неизмененном виде через почки. Если Cl_{Cr} составляет половину нормы, то часть дозы следует сократить. Поскольку метаболизируемая часть не изменяется, то назначается доза, равная 75% обычной дозы.

2.6 Выбор дозы при почечной недостаточности

При почечной недостаточности иногда требуется коррекция дозы препарата, выводимого через почки в неизмененном виде.

Всякий раз, когда некоторая часть активного препарата выводится через почки в неизмененном виде, может понадобиться коррекция дозы препарата в зависимости от уровня функционирования почек. Особенно это касается лекарств с низким терапевтическим индексом.

Коррекция дозы препарата при почечной недостаточности

1. Необходимо проверить значение f_u препарата или его активного метаболита, выводимого через почки в неизмененном виде (см. таблицу).

2. Необходимо рассчитать Cl_{Cr} , используя формулу Коккрофта-Гольта*, которая учитывает возраст, массу тела и пол пациента (использование только концентрации креатина в сыворотке не даст правильного результата).

$$Cl_{Cr}(\text{мл/с}) = \frac{(140 - \text{возраст}) \times \text{масса}(\text{кг})}{50000 \times [Cr](\text{ммоль/л})}$$

Внимание! а) Умножьте на 0,85 для пациентов женского пола, поскольку у них меньше мышечная масса.

б) Если пациент страдает ожирением, используйте массу тела, которую должен был бы иметь этот пациент в норме.

в) Для расчетов Cl_{Cr} в единицах мл/мин замените 50000 на 815.

г) Формула не применима к детям до 12 лет.

д) В норме $Cl_{Cr} > 1,5$ мл/с.

е) Если $[Cr] < 0,06$ ммоль/л, подставляйте $[Cr] = 0,06$.

3. Для препаратов, которые на 100% выводятся через почки в неизмененном виде, следует использовать формулу:

$$\frac{DR_{\text{ПАЦИЕНТ}}}{DR_{\text{НОРМА}}} = \frac{Cl_{Cr\text{РАСЧЕТ}}}{1,5}$$

В этом случае уменьшение дозы, принимаемой в единицу времени (обозначают DR — от англ. dose-rate), напрямую связано с ухудшением работы почек (например, при приеме гентамицина).

4. В случае препаратов, которые не полностью выводятся через почки в неизмененном виде, необходимо корректировать дозу только той части препарата, которая выводится в неизмененном виде (f_u). Общая формула, в которой учитывается f_u , метаболизируемая фракция $(1 - f_u)$ и уровень функционирования почек, выглядит следующим образом:

$$\frac{DR_{\text{ПАЦИЕНТ}}}{DR_{\text{НОРМА}}} = (1 - f_u) + f_u \times \frac{Cl_{Cr\text{РАСЧЕТ}}}{1,5}$$

5. Что следует делать: понизить дозу или увеличить интервал между приемами препарата? Если необходимая коррекция не может быть достигнута исключительно путем снижения дозы, то следует также увеличить и дозовый интервал. Обычно стараются действовать так, чтобы пациент принимал препарат один или два раза в день.

* Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976, 16: 31-41.

Препараты, для которых может потребоваться коррекция дозы в случае почечной недостаточности

Низкий терапевтический индекс
(и $f_u > 0,5$),
коррекция дозы важна

Препарат	f_u
Аминогликозиды	
гентамицин	0,9
тобрамицин	0,9
нетилмицин	0,9
Цитотоксические препараты	
цисплатин	0,9
карбоплатин	0,9
метотрексат	0,9–0,5**
флуцитозин	0,95
Ингибиторы АПФ	
лизиноприл	0,9
эналаприл* (эналаприлат)	0,9
хинаприл* (хинаприлат)	0,9
цилазаприл* (цилазаприлат)	0,9
рамиприл* (рамиприлат)	0,9
каптоприл	0,5
Другие препараты	
дигоксин	0,8
аллопуринол* (оксипуринол)	0,8
литий	1,0
ванкомицин	0,9
метформин	0,9
вигабатрин	0,6

Высокий терапевтический индекс
(и $f_u > 0,7$),
коррекция дозы может снизить побочный эффект

Препарат	f_u
β-Блокаторы	
атенолол	0,9
надолол	0,75
соталол	0,9
бизопролол	0,6
Пенициллины	
бензилпенициллин	0,9
амоксациллин	0,9
(клавуланат)	0,5
флуклоксациллин	0,7
диклоксациллин	0,7
пиперацillin	0,8
Цефалоспорины	
цефалотин	0,75
цефуроксим	0,9
цефаклор	0,7
цефокситин	0,8
цефазолин	0,9
H₂-Антагонисты	
циметидин	0,7
ранитидин	0,7
фамотидин	0,7
Другие препараты	
ацикловир	0,7
амантадин	0,9
баклофен	0,8
далтепарин	0,7
флуконазол	0,8
петидин (норпетидин)	0,9

*метаболит с высоким f_u ; **меньше в высоких дозах

2.7 Выбор дозы для пожилых пациентов

Физиологические функции
с возрастом ослабевают.

Более 90% населения в пожилом возрасте (старше 65 лет) принимают лекарства; по оценкам 30% этих людей страдают от побочного действия лекарств (по сравнению с 10% пациентов в возрасте 20–30 лет).

Реакции пожилых людей на прием лекарственных препаратов не такие, как у более молодого поколения. В преклонном возрасте могут изменяться как фармакокинетические, так и фармакодинамические показатели.

Фармакокинетика

Клиренс представляет собой наиболее важный параметр при выборе дозы препарата. С возрастом замедляется как почечный, так и печеночный клиренс.

Препараты,
выводимые через почки
(препараты с высоким f_u)

Клиренс препаратов
с высоким индексом f_u
уменьшается с возрастом.

Здесь применимы принципы, изложенные в разд. 2.6. Пожилые пациенты могут иметь «нормальный» уровень креатина в сыворотке, но показатель Cl_{Cr} может заметно ухудшаться. Это связано с тем, что концентрация креатина отражает как его поступление из мышц, так и выделение через почки. Синтез креатина значительно сокращается в пожилом возрасте по сравнению с молодыми или взрослыми людьми. Уравнение Коккрофта–Гольта, в которое входят возраст и масса тела пациента, позволяет учесть снижение синтеза креатина.

$$Cl_{Cr}(\text{мл/с}) = \frac{(140 - \text{возраст}) \times \text{масса(кг)}}{50000 \times [Cr](\text{ммоль/л})}$$

(Следует умножить на 0,85 для пациентов женского пола, поскольку у женщин выше отношение жировой массы тела к мышечной массе.)

Доза DR рассчитывается так же, как в случае почечной недостаточности.

Для f_u , близкого к единице:

$$\frac{DR_{\text{ПАЦИЕНТ}}}{DR_{\text{НОРМА}}} = \frac{Cl_{Cr\text{РАСЧЕТ}}}{1,5}$$

Для $0,5 < f_u < 1,0$:

$$\frac{DR_{\text{ПАЦИЕНТ}}}{DR_{\text{НОРМА}}} = (1 - f_u) + f_u \times \frac{Cl_{Cr\text{РАСЧЕТ}}}{1,5}$$

Как всегда, это особенно важно для препаратов с низким терапевтическим индексом.

Метаболизируемые препараты

Клиренс метаболизируемых препаратов
обычно уменьшается с возрастом.

Появляется все больше подтверждений того, что метаболизм лекарств ухудшается с возрастом, хотя этот вопрос еще не так хорошо изучен, как проблема с лекарствами, выводимыми через почки.

Следуем все тому же совету: «Тише едешь — дальше будешь». На практике это означает, что надо начинать с нижних значений дозы из рекомендованного терапевтического диапазона, а затем их кор-

ректировать. Дозовые интервалы при приеме препаратов с малым периодом полувыведения для пожилых людей часто можно увеличить. Следует стремиться к тому, чтобы прием препарата осуществлялся не более 1–2 раз в день.

Объем распределения (V_d). У пожилых людей снижается мышечная масса тела и возрастает количество жира в организме. Нагрузочную дозу водорастворимых препаратов (с меньшими V_d) следует рассчитывать на основании массы тела в норме, однако нагрузочная доза жирорастворимых препаратов (с большими V_d) рассчитывается, исходя из реальной массы пациента.

Период полувыведения ($t_{1/2}$). Значение $t_{1/2}$ часто увеличивается с возрастом. Это означает, что увеличивается время, необходимое для достижения равновесного состояния, выведение лекарства занимает больше времени, а следовательно, дозовые интервалы могут быть длиннее. Часто это позволяет сократить число приемов препарата с 3–4 раз в сутки до 1–2 раз.

Фармакодинамика

У пожилых людей адаптация и гомеостатическая регуляция менее эффективны, а чувствительность органов может изменяться.

Гомеостатические реакции притупляются, например ортостатическая гипотензия у пожилых людей проявляется сильнее из-за сниженной способности барорецепторов компенсировать изменения кровяного давления.

Чувствительность органов часто изменяется (обычно притупляется). С возрастом могут происходить изменения в работе рецепторов, например ухудшение холинергических и адренергических функций.

Усиление доверия

(см. разд. 5.3).

В общении с пожилыми пациентами особенно полезно следовать тем рекомендациям, которые повышают уровень доверия. Более экономное использование лекарств, сокращение числа приемов препарата, четкие инструкции по приему и различные вспомогательные средства помогут значительно усилить терапевтический эффект. Полезно составлять карточки с описанием принимаемых препаратов, указанием режима приема и дозы.

Основные правила

1. Возможно, для пациентов старше 55 лет придется сокращать дозы препаратов.
2. Использовать показатель Cl_{Cr} для коррекции дозы препаратов с высоким f_u .
3. В случае метаболизируемых препаратов начинать с малых доз.
4. Сокращать количество приемов препарата до 1–2 раз в сутки.
5. Осуществлять более частый контроль, особенно при применении препаратов с низким терапевтическим индексом.
6. Использовать как можно меньший набор лекарств.
7. Составлять карточки с описанием принимаемых препаратов, режима приема и дозы.
8. По возможности, обеспечить пациента листком с информацией о препарате.
9. Использовать устройство для дозирования препаратов.

2.8 Выбор дозы при лечении детей

Нельзя рассматривать ребенка как уменьшенного взрослого.

Семь возрастных групп в фармакологии:

Недоношенные новорожденные	24/40 — 40/40 недель
Новорожденные	0 — 2/12 месяцев
Младенцы	2/12 месяцев — 1 год
Дети	1 — 12 лет
Подростки	12 — 20 лет
Взрослые	20 — 65 лет
Пожилые	старше 65 лет

Эти семь возрастных групп характеризуются различным клиренсом лекарств, а следовательно, различными требованиями к выбору дозы препаратов. Заметьте, что из семи возрастных групп четыре составляют предмет педиатрии, а это означает, что фармакокинетические и фармакодинамические процессы в организме ребенка постоянно меняются. Чем младше ребенок, тем больше скорость этих изменений:

Выбор дозы для ребенка до 6 месяцев представляет собой сложную задачу. Обычно требуется консультация специалиста.

Фармакокинетика

Клиренс (Cl). Основные механизмы выведения лекарств из организма начинают закладываться в процессе развития плода и продолжают формироваться после рождения. Функциональная зрелость достигается в возрасте от 6 месяцев до 1 года. Клиренс в пересчете на массу тела ребенка обычно выше, чем у взрослых. Для расчетов лучше использовать не массу, а площадь поверхности тела.

Основные пути метаболизма (окисление с участием р450 и конъюгация с глюкуроновой кислотой), а также выделение

через почки развиваются с близкими скоростями; при анализе клиренса лекарств и выбора дозы процессы метаболизма и выведения могут рассматриваться в комплексе.

Например:

теофиллин	окисление с участием р450
хлорамфеникол	конъюгация с глюкуроновой кислотой
гентамицин	гломерулярная фильтрация

У новорожденных наблюдается недостаточность всех этих путей.

Относительный клиренс для различных возрастов

Возраст от момента зачатия	Cl _{младенца} / Cl _{взрослого}
24–28 недель	5%
28–34 недели	10%
34–40 недель	33%
40–44 недели	50%
44–68 недель	66%
более 68 недель	100%

Объем распределения (Vd). Организм младенца содержит больше воды и меньше жира в процентном отношении от общей массы тела, чем организм взрослого, например содержание воды в организме недоношенного младенца составляет 85% (60% в организме взрослого человека). Следовательно, у младенцев значение Vd для водорастворимых препаратов повышено, а для жирорастворимых понижено. Однако эти эффекты не столь существенны по сравнению с изменениями Cl в этой возрастной группе, следовательно, если и требуется коррекция дозы, то весьма незначительная.

Связывание с белком (PB). Степень PB снижена у новорожденных, поскольку понижено содержание альбумина и свя-

зывающая емкость, а также из-за присутствия таких вытесняющих агентов как свободные жирные кислоты и билирубин. Однако все эти изменения не имеют большого значения, кроме как для интерпретации измеренной концентрации препаратов в плазме (см. разд. 1.7).

Усвояемость лекарств. Степень усвояемости лекарств при пероральном приеме почти не изменяется. Из-за малой толщины верхнего слоя эпидермиса (*stratum corneum*) и большей увлажненности кожи может усиливаться всасывание некоторых веществ через кожу. Не следует наносить на кожу много лекарства.

Фармакодинамика

Дети могут быть более чувствительны к действию некоторых препаратов, например аспирина. Барьер между кровотоком и головным мозгом развивается медленно, что может сказываться в усилении действия некоторых препаратов на ЦНС, например усиленное поступление билирубина в мозг может вызывать керниктерус (билирубиновую энцефалопатию). Могут наблюдаться парадоксальные реакции, например стимуляция бензодиазепинами, контроль гиперактивности амфетаминами.

Руководство для выбора дозы

До 6 месяцев

Необходима консультация специалистов.

От 6 месяцев до 12 лет

Следует использовать параметр площади поверхности тела.

1. В случае использования номограммы:

$$\text{Поддерживающая доза} = \frac{\text{Доза взрослого} \times \text{Площадь поверхности (м}^2\text{)}}{1,73 \text{ м}^2}$$

2. Без номограммы

Масса тела (кг)	Площадь поверхности (м ²)
10	0,5
20	0,75
30	1,0
40	1,25

Экстраполируйте данные и используйте приведенную выше формулу.

3. Если площадь поверхности тела неизвестна, можно использовать исправленный параметр массы тела:

$$\text{Поддерживающая доза} = \frac{\text{Доза взрослого} \times \text{Масса}^{0,7} \text{ (кг)}}{70}$$

Известно, что масса тела, возведенная в степень 0,7, лучше коррелирует с площадью поверхности тела, чем просто масса.

2.9 Применение лекарств при беременности

Все лекарства в той или иной степени проходят сквозь плаценту, следовательно, плод подвергается действию лекарства.

До 95% женщин на определенном сроке беременности принимают четыре и более препаратов (не считая витаминов).

Нужно рассмотреть два основных момента:

1. Влияние, оказываемое препаратом, на протекание беременности.
2. Влияние, оказываемое беременностью, на действие препарата.

Влияние лекарств на беременность

Концентрация большинства лекарств в плоде достигает тех же значений, что и в плазме крови матери.

Следует отметить, что приблизительно 3–5% всех новорожденных имеют врожденные отклонения, из которых лишь 1–5% вызваны лекарствами (что соответствует 0,03–0,25% случаев врожденных пороков).

Воздействие лекарств в первые 16 недель беременности связано с наибольшим числом физических пороков. Однако такие менее очевидные эффекты, как снижение нейрональных функций или замед-

ленное интеллектуальное развитие, могут быть следствием воздействия лекарств на любом этапе беременности.

1. Тератогенность препаратов трудно предсказать. Информация поступает из ретроспективных исследований и(или) испытаний на животных (часто ненадежных). FDA (Food and Drug Administration, USA) классифицирует препараты в соответствии с возрастающей потенциальной токсичностью.

2. Фармакологический риск можно предсказать на основании фармакологии известного лекарства. Например, НПВП могут вызывать преждевременное закрытие артериального протока на поздних стадиях беременности (это связано с подавлением синтеза простагландинов).

У новорожденных, матери которых пользовались лекарственными препаратами в конце беременности, могут наблюдаться усиленные проявления действия лекарств (трициклические соединения) и симптомы абстиненции (опиаты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина).

Влияние беременности на действие лекарств

Клиренс (Cl). Беременность в целом является гипердинамическим состоянием. Клиренс лекарств может повышаться как в случае выведения через почки, так и при

Категории токсичности лекарств согласно классификации FDA

- Категория А — контрольные испытания на женщинах и животных не показали наличия риска.
- Категория В — испытания на животных не выявили риска, но не было проведено контрольных испытаний на беременных женщинах; или исследования на животных показали наличие риска, а контрольные испытания на женщинах — нет (например, парацетамол, β -лактамы, антибиотики, метилдопа, НПВП (небезопасны в третьем триместре)).
- Категория С — исследования на животных показали наличие риска, но это не подтвердилось в испытаниях на женщинах (антипсихотические препараты, большинство сердечных препаратов, слабительные средства, антигистамины).
- Категория D — обнаружены доказательства наличия риска для человека, однако польза в некоторых ситуациях может быть больше (противосудорожные препараты, этанол, варфарин, антидепрессанты, тетрациклины, мочегонные средства, литий).
- Категория X — очень опасны, применение противопоказано (талидомид, аналоги витамина А, некоторые цитотоксические препараты).

Тератогенные препараты

Препарат	Действие
Алкоголь	Алкогольный синдром плода
Противосудорожные препараты	
Карбамазепин	Карбамазепиновый синдром плода • Сходство с гидантоиновым синдромом плода • Микроцефалия, короткий нос
Фенобарбитал	Сходство с гидантоиновым синдромом плода
Фенитоин	Гидантоиновый синдром плода • Замедленный рост, черепно-лицевые аномалии, умственная отсталость, гипопластические пороки (фаланги/ногти)
Вальпроат натрия	Дефекты нервной трубки
Антитироидные препараты	Зоб, гипотиреоз
Цитотоксические препараты	Множественные нарушения, особенно скелета и черепно-лицевого отдела
Диэтилстильбэстрол	Маскулинизированные гениталии Воспаления влагалища/карцинома
Литий	Аномалия Эбштейна (структурная аномалия сердца)
Пеницилламин	Гиперэластичность кожи
Тетрациклины	Окрашивание зубов у ребенка
Талидомид	Фокомелия (врожденное отсутствие верхних отделов конечностей)
Производные витамина А	
Ретиноевая кислота	Спонтанные выкидыши
Третиноин	Дефекты развития черепно-лицевого отдела
Этретинат	
Варфарин	Варфариновый синдром плода • Дефекты развития скелета • Гипопластичный нос

метаболизме в печени. Минутный объем сердца матери во время беременности возрастает на 30%, приводя к повышению почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации. Гормональный статус при беременности также связан с индукцией ферментов под действием некоторых препаратов. Для компенсации роста CI при беременности может потребоваться повышение поддерживающей дозы препаратов.

Объем распределения Vd может возрастать на ~20% как для водо-, так и для жирорастворимых препаратов. Из-за увеличения количества воды и жира в организме женщины может потребоваться увеличение нагрузочной дозы.

Связывание белка (PB). Концентрация альбумина в плазме матери падает на протяжении всего срока беременности. Измеряемая концентрация препаратов, которые сильно связываются с белками

(фенитоин), может быть понижена. Это, однако, не очень важно, поскольку концентрация свободного препарата не изменяется (см. разд. 1.7). Для оценок требуется консультация специалистов.

При использовании лекарств в период беременности необходимо оценивать соотношение между риском и пользой.

Общие рекомендации

1. Избегать по возможности использования любых лекарств, а также исключить табак, алкоголь и кофеин.
2. Избегать приема лекарств в первый триместр беременности.
3. Выбирать препараты, безопасность или наименьший токсический эффект которых доказаны.
4. Использовать сокращенные курсы лечения и низкие дозы препаратов.

2.10 Лекарства в женском молоке

Все лекарства в большей или меньшей степени проникают в грудное молоко; важно, в какой именно степени.

Воздействие лекарств на младенцев при кормлении грудью практически всегда слабее, чем воздействие лекарств на плод при беременности.

Младенец не получает никакой пользы от лекарства, принимаемого матерью. Он является невинным участником материнской терапии.

Большинство лекарств попадает в молоко путем пассивной диффузии свободных и неионизованных форм. Они распределяются между водной, белковой и жировой фазами молока. В молоке содержится больше жира и меньше белка, чем в крови. Следовательно, в молоке наибольшей концентрации достигают жирорастворимые, слабо связывающиеся с белком и неионизованные при физиологических значениях pH препараты. Немногие лекарства достигают в молоке большей концентрации, чем в плазме крови матери.

Риск, которому подвергается младенец, получающий лекарство с материнским молоком, следует рассматривать с трех позиций.

1. «Доза» препарата, получаемая младенцем.
2. Концентрация препарата в плазме ребенка.
3. Возможная токсичность этой концентрации.

Доза, получаемая младенцем

Для определения дозы, получаемой младенцем, чаще всего используют отношение количества препарата в молоке (М) к его количеству в плазме (П) матери, т. е. М/П. Лучше всего рассчитать отношение М/П на основании величин AUC в молоке

и плазме (M/P_{AUC}). Это отношение позволяет оценить концентрацию препарата в молоке, если известна концентрация в плазме матери C_{mat} .

Доза, получаемая ребенком, может быть рассчитана, исходя из параметров C_{mat} , М/П и объема потребляемого ребенком молока V_{mol} (150 мл/кг/сут):

$$Доза_{млад} = C_{mat} \times M/P \times V_{mol}$$

Наилучшим показателем дозы является фактическое количество препарата в молоке за время дозового интервала матери.

Клиническое значение дозы, получаемой младенцем с грудным молоком, можно оценить путем сравнения с материнской дозой (мг/кг) или с терапевтическими дозами, рекомендуемыми для лечения ребенка.

Скорректированная в соответствии с массой тела материнская доза — это получаемая ребенком доля материнской дозы (в %), скорректированная на массу ребенка. Если эта величина <10% (для относительно нетоксичных препаратов), то считают, что прием данного препарата матерью совместим со вскармливанием ребенка грудью.

Концентрация в плазме младенца ($C_{млад}$)

Этот параметр зависит от дозы, усвояемости препарата при пероральном приеме (F) и клиренса препарата у ребенка.

$$C_{млад} = \frac{Доза \times F}{Cl}$$

Обычно считают, что значение F такое же, как у взрослых, хотя, возможно, это и не всегда так. Клиренс у детей до трех месяцев значительно ослаблен, особенно это относится к недоношенным младенцам. В связи с этим, казалось бы, незначительная доза может приводить к клинически значимым концентрациям в плазме. Приблизительные значения Cl для раз-

ного возраста, на основании которых можно рассчитать приемлемую концентрацию препарата, представлены в таблице.

Относительный клиренс для различных возрастов

Возраст от момента зачатия	Cl младенца / Cl взрослого
24–28 недель	5%
28–34 недели	10%
34–40 недель	33%
40–44 недели	50%
44–68 недель	66%
более 68 недель	100%

Возможная токсичность препаратов для детей

Кормление грудью в тот период, когда мать принимает даже самые незначительные количества некоторых токсичных препаратов (например, противоопухолевые лекарства), кажется неблагоприятным,

даже если у ребенка оцениваемая вероятная концентрация препарата невысока. Что касается других препаратов, то врачу в каждом случае следует самостоятельно принимать решение относительно их «безопасности» для ребенка. Считается допустимым, чтобы предсказанная концентрация препарата в плазме ребенка составляла не более 10% от соответствующей концентрации у матери.

Общие рекомендации относительно приема лекарств при кормлении грудью

1. По возможности избегать приема лекарств.
2. Соотносить возможный риск и пользу.
3. Более внимательно относиться к токсичным веществам.
4. Кормить ребенка непосредственно перед приемом следующей дозы лекарства.
5. Заменить кормление грудью кормлением из бутылочки, чтобы уменьшить возможное воздействие.

Препараты, прием которых считается «безопасным» при кормлении грудью доношенных здоровых детей (этим данными можно пользоваться лишь для общей консультации; не бойтесь обращаться за советом к специалистам)

Классы препаратов	Перечень препаратов	
Ингибиторы АПФ	ацикловир	мебендазол
Антигистаминные препараты	5-аминосалициловая кислота	метадон
Бензодиазепины	карбамазепин	метилдопа
β-Лактамные антибиотики	хлоротиазид	метопролол
Антагонисты кальция	циталопрам	моклобемид
Оральные контрацептивы	klarитромицин	морфин
НПВП (кроме пироксикама)	кодеин	нефопам
Фенотиазины	котримоксазол	нитрофурантоин
Трициклические антидепрессанты	дигоксин	парацетамол
	домперидон	пароксетин
	эритромицин	фенитоин
	фамотидин	пропранолол
	гепарин	триметоприм
	инсулин	валпроевая кислота
	лабеталол	варфарин
	лигнокаин	

Препараты, прием которых считается опасным при кормлении грудью

Амиодарон	Йодсодержащие препараты
Противоопухолевые препараты	Литий
Эрготамин	Ретиноиды
Фторхинолоны	Тетрациклины
Иммуносупрессоры	Алкоголь, конопля, запрещенные препараты

3 Измененное действие лекарств

3.1 Неблагоприятное действие лекарств

Неблагоприятным действием лекарств (НДЛ) называют любую отрицательную реакцию организма при приеме лекарства с целью профилактики, диагностики или лечения заболевания.

Всемирная Организация
Здравоохранения (ВОЗ).

НДЛ вносит значительный вклад в заболеваемость и смертность, в частности является причиной 5% госпитализаций. Особенно предрасположены к НДЛ люди пожилого возраста, женщины, пациенты, страдающие несколькими заболеваниями и принимающие несколько препаратов, а также те, у кого уже наблюдались отрицательные реакции на лекарства.

Классификация НДЛ

Тип А (предсказуемое действие)

- Предсказуемое действие
- Дозозависимое действие
- Более распространены (90% НДЛ)
- Есть реакция на коррекцию дозы

Тип Б (необычное действие)

- Непредсказуемое действие
- Не зависит от дозы
- Менее распространены
- Часто имеют серьезные последствия
- Обычно требуется прекращение приема препарата

Тип А (предсказуемое действие)

НДЛ типа А можно предсказать на основе известного механизма действия препарата. НДЛ могут выражаться в *чрезмерном* проявлении желаемого эффекта препарата (гипотония при приеме противогипертензивного препарата) или неспецифически (антихолинергический эффект трициклических антидепрессантов).

Фармакокинетические механизмы. Любой пациент с повышенной концентрацией препарата в плазме, что было обусловлено неправильным выбором дозы или нарушением клиренса, подвержен НДЛ типа А.

- дисфункция почек — нефро/ототоксичность, вызванная аминогликозидом
- нарушения работы печени — пролонгированный седативный эффект бензодиазепинов
- медленное ацетилирование — периферическая нейропатия, вызванная изониазидом
- медленное гидроксилирование — периферическая нейропатия, вызванная перексидином
- кинетика с насыщением — атаксия, вызванная фенитоином
- взаимодействия между лекарственными препаратами — *желудочковая тахикардия*, вызванная эритромицином/терфенадином

Фармакодинамические механизмы. Некоторые пациенты подвержены НДЛ типа А при нормальной дозе препарата, у других — отрицательных реакций не возникает. Кроме того, заболевание человека может так изменить зависимость реакции организма от концентрации препарата, что НДЛ будет наблюдаться при нормальной концентрации лекарства (использование седативных препаратов при печеночной энцефалопатии).

Как предотвратить НДЛ типа А?

- Изучить историю болезни пациента для выяснения возможной предрасположенности.
- Использовать наименьшие дозы, при которых должен наблюдаться лечебный эффект.
- Корректировать дозу с ожидаемым терапевтическим результатом, например уровнем кровяного давления или INR.

- Корректировать дозу с оптимальной концентрацией в плазме (дигоксин).
- Корректировать дозу с функцией печени, почек, наличием других заболеваний и приемом других лекарств.

Как преодолеть НДЛ типа А?

- Снизить дозу.
- Выбрать препарат с другими фармакокинетическими характеристиками (например, метаболизируемый метопролол заменить на выводимый через почки атенолол).
- Рассмотреть другой способ приема (трансдермальный препарат заменить на пероральный).
- Заменить препарат на более специфичный (моклобемид на транилципромин).
- Назначить дополнительный препарат (аккуратно!) для подавления нежелательного эффекта (прием ингибитора декарбоксилаз (синемет, мадопар) при лечении леводопой).
- Назначить дополнительный препарат для снижения дозы основного препарата (мочегонные средства + β -блокаторы).

Тип Б (необычное действие)

НДЛ типа Б менее изучены и менее предсказуемы; они могут носить серьезный характер и иметь различный механизм:

- иммунологический эффект — аллергия на пенициллин
- псевдоаллергия — астма при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП)
- генетический эффект — гемолиз при недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы
- заболевание — сыпь при использовании амоксициллина для лечения инфекционного мононуклеоза
- идиосинкразия — высокая температура тела, вызванная анестезией

Как предотвратить НДЛ типа Б?

- Изучить историю болезни пациента, особенно склонность к лекарственной аллергии.

- Изучить наследственные факторы — аллергические и гинетические заболевания.
- Избегать назначения препаратов, способных вызывать НДЛ при определенных заболеваниях, например исключить клозапин при депрессии костного мозга.

Как преодолеть НДЛ типа Б?

- Прекратить прием препарата.
- Избегать одновременного приема химически родственных препаратов, например сульфонилуреазы и тиазидовых диуретиков.
- Не возобновлять прием препарата.
- Уведомить инстанцию, занимающуюся учетом НДЛ.
- Учитывать данные, зарегистрированные на браслете пациента (Medic-Alert bracelet).

Диагностика НДЛ

Вероятность НДЛ возрастает, если наблюдаемая реакция организма:

- совпадает по времени с приемом препарата
- совпадает с известными симптомами
- прекращается после отмены препарата
- возобновляется при повторном назначении препарата
- соответствующим образом реагирует на специфический антидот
- проявлялась ранее с тем же или похожим препаратом
- происходит при измеряемых токсических концентрациях препарата
- не может быть объяснена другими факторами

Уведомление инстанции, занимающейся учетом НДЛ

Необходимо сообщить следующую информацию: историю болезни и диагноз пациента, описание НДЛ и последствия, вероятность того, что именно данный препарат стал причиной НДЛ, имя и координаты врача, сообщившего о НДЛ.

3.2 Лекарственная аллергия

Аллергия, вызванная приемом лекарств, относится к НДЛ типа Б, развивающимся по иммунологическому механизму.

Аллергия, вызванная приемом лекарств, объясняется предшествующей сенсибилизацией к определенному химическому препарату. Иногда для обозначения аллергической реакции используют термин «гиперчувствительность», хотя он имеет более широкий смысл. Вклад лекарственной аллергии в общее число НДЛ явно недооценен; возможно, он составляет до 20% случаев НДЛ.

Большинство лекарственных препаратов являются низкомолекулярными веществами (молекулярная масса ~300 Да). Такие молекулы слишком малы, чтобы самостоятельно являться антигенами и действуют как гаптены, т. е. связывают эндогенные белки и образуют антигенные комплексы, стимулирующие выработку антител. Этот процесс обычно развивается за 1–2 недели. Повторное воздействие того же вещества приводит к взаимодействию антигенов и антител и вызывает типичное проявление аллергии — выработку медиаторов клеточного повреждения или гибель клетки (например, гистамина).

Типы аллергических реакций

Тип I (непосредственный, анафилактический)

Эти реакции осуществляются при участии IgE и включают образование гистамина, лейкотриенов и простагландинов, которые вызывают расширение сосудов, отеки и системную воспалительную реакцию (например, анафилаксия, крапивница и спазм бронхов при применении пенициллина).

Тип II (цитотоксический)

Эти реакции осуществляются при участии IgG и IgM путем активации комплемента. Основными мишенями являются клетки системы органов кровообращения (например, гемолитическая анемия (пенициллин), тромбоцитопения (хинидин), нейтропения (сульфонамиды)).

Тип III (иммунный комплекс)

Эти реакции осуществляются при участии иммунных комплексов IgG и комплемента. Иммунные комплексы блокируют тонкие кровеносные сосуды и вызывают локальный воспалительный ответ. Классическим примером является сывороточная болезнь (крапивница, суставные боли, лимфаденопатия и лихорадка). Крайняя форма — синдром Стивенса-Джонсона.

Тип IV (клеточный)

В этих реакциях принимают участие Т-лимфоциты и макрофаги. Сенсибилизированные клетки при встрече с антигеном образуют цитокины (например, при контактном дерматите, вызванном ядовитым плющом).

Аутоиммунные заболевания, вызванные действием лекарств

Эти заболевания нельзя отнести к какой-либо из перечисленных выше групп. Лекарственные препараты могут изменить белки таким образом, что они больше не воспринимаются организмом как собственные (системная красная волчанка, вызванная приемом лекарств).

Псевдоаллергические реакции (анафилactoидные)

Эти реакции не всегда можно отличить по клиническим признакам от реакций первого типа. Однако суть этих реакций не иммунологическая, а фармакологическая (аспирин и НПВП при астме). Тот факт, что эти реакции развиваются не у всех пациентов, указывает на существование не-

которой предрасположенности (например, генетической). Вот почему эти реакции относят к ИДЛ типа Б. Перекрестная чувствительность наблюдается при приеме препаратов сходного действия, но не структуры (сравните с истинной аллергией).

На что следует обратить внимание при лекарственной аллергии?

- Может быть вызвана действующим веществом препарата, его метаболитом или индифферентными компонентами в составе препарата.
- Обычно высокоспецифична к химической структуре вещества, однако может наблюдаться перекрестная реактивность внутри класса препаратов (например, среди пенициллинов может достигать ~50%).
- Низка вероятность перекрестной реактивности с препаратами другой химической структуры.
- Пациенты с атопией могут быть предрасположены к аллергическим реакциям первого типа.
- Антитела на лекарства образуются в организме многих пациентов, но лишь у части пациентов это выражается в клинических симптомах.
- Нет никакой корреляции с известными фармакологическими свойствами принимаемых препаратов.
- Нет строгой зависимости от дозы препарата, хотя серьезность заболевания зависит от дозы.
- Обычно аллергический эффект исчезает при прекращении приема препарата.
- При возобновлении приема препарата аллергический эффект возникает вновь, часто в более тяжелой форме.
- Иногда возможна временная потеря чувствительности к препарату.
- Неясно, сколько может длиться аллергия — всю жизнь, 10–20 лет?
- Определить наличие аллергической реакции можно по тем же признакам, что и ИДЛ (разд. 3.1).

Предварительное тестирование

Можно проводить проверку аллергической реакции кожи, хотя на этом пути возможны проблемы.

- Возможны серьезные реакции.
- Ложный положительный ответ: некоторые лекарства вызывают раздражение кожи, напоминающее волдыри и воспаление (морфин); другие могут вызывать лишь локальный ответ без системной реакции (расслабляющие средства).
- Ложный отрицательный ответ: некоторые препараты локально не действуют, однако вызывают системные реакции, например в случае аллергии не на сам препарат, а на его метаболит (пенициллин).

Предотвращение аллергии

- Избегать использования препаратов с высокой вероятностью перекрестной чувствительности, особенно если ранее наблюдалась серьезная реакция на препарат с близкой химической структурой.
- Использовать низкие тестовые дозы.
- Иметь под рукой средство борьбы — адреналин, антигистаминные и стероидные препараты.

Например, если существует опасность, что данный пациент подвержен аллергии на пенициллин, важно определить, какая именно реакция имела место в прошлый раз (слабая сыпь или анафилаксия) и как давно это было. Это поможет определить, сам ли пенициллин или другой антибиотик β -лактамового ряда (например, цефалоспорин) может быть использован для лечения. Если в прошлый раз наблюдалась анафилаксия, то противопоказаны как пенициллины, так и цефалоспорины (вероятность перекрестной чувствительности 5–10%). Однако если реакции были слабые, то лучше использовать цефалоспорин, а не пенициллин. Безусловно, в подобном случае нужно начать с низкой тестовой дозы и иметь под рукой соответствующий антидот (например, адреналин).

3.3 Нежелательные явления, связанные с приемом лекарств

Нежелательное явление, связанное с приемом лекарств (НЯЛ) — фактически наступившее или возможное, но по тем или иным причинам ненаступившее негативное явление, вызванное медицинским вмешательством и связанное с применением лекарственного препарата.

Здесь следует обратить внимание на терминологию, поскольку может возникнуть путаница с неблагоприятным действием лекарств (НДЛ). Для описания нежелательных явлений, связанных с приемом лекарств (НЯЛ), используют и другие термины, например «врачебная ошибка», однако термин «нежелательное явление, связанное с приемом лекарств» используется наиболее широко. НЯЛ объединяет более широкий спектр событий, чем НДЛ, и рассматривает действия врачей, фармацевтов, медицинских сестер, сиделок, а также самих пациентов. Пропуск приема препарата — это НЯЛ, а сыпь — это НДЛ.

Что входит в понятие НЯЛ?

Ошибки в назначении препарата:

- неверный выбор препарата;
- неверно выбранная доза или частота приема;
- неверный способ приема;
- неподходящая длительность терапии;
- неверно выписанный рецепт;
- неполное предписание;
- выписанный неразборчиво рецепт;
- не предусмотрено взаимодействие между лекарствами.

Ошибки при лечении:

- ошибка в расшифровке рецепта;
- ошибка при выдаче препарата;
- ошибка в способе введения препарата;
- ошибки при регистрации рецептов;
- недоверие пациента;
- неадекватный мониторинг.

Когда НЯЛ могут оказаться важными?

НЯЛ — это распространенные события, они являются причиной значительного числа заболеваний и смертей. Тревожная статистика в США, Великобритании и Австралии показывает, что НЯЛ могут являться одной из основных причин смертей (после болезней сердца, рака и инсульта). Цена этого очень высока и число подобных случаев растет. Важнее всего, однако, то, что большинство подобных событий можно было предотвратить.

Почему происходят НЯЛ?

НЯЛ прежде всего являются проблемой системы, а не конкретных людей.

д-р Люциан Лип, Высшая школа здравоохранения, Гарвард

На первый взгляд, НЯЛ возникает как результат ошибок людей. Однако ошибки появляются тогда, когда этому благоприятствует сама организация системы здравоохранения.

Основные проблемы системы здравоохранения, из-за которых возникает более 70% ошибок (JAMA, 1995, 274: 35–43).

- Недостаток знаний о действии лекарства (незнание, например, того, что препарат выводится через почки).
- Недостаток знаний о пациенте (незнание того, что пациент страдает почечной недостаточностью).
- Нарушения правил (например, неполное предписание: не указано, как принимать препарат (перорально и т. д.)).
- Ошибки или забывчивость врачей (например, не предписано постоперационное обезболивание).

- Ошибка в расшифровке (например, неверное прочтение дозы).
- Неправильная идентификация лекарства (моклобемид вместо метоклопрамид).

Как предотвратить ошибки?

Действия, направленные против конкретного человека, допустившего ошибку («стрелочника»), обычно уже не дают результата. Суть проблемы с НЯЛ состоит в том, чтобы изменить систему здравоохранения таким образом, чтобы свести к минимуму саму возможность подобных ошибок. Следует остановиться отдельно на каждой из перечисленных выше ошибок.

- Знания о препаратах. Информация обо всех аспектах действия лекарства должна быть доступна в тот момент, когда врач прописывает лекарство или когда пациент его использует.
- Информация о пациенте. Клинические показатели, результаты лабораторных анализов, история взаимоотношений с лекарственными препаратами и аллергия, перечень принимаемых в настоящий момент лекарств и их дозы — все это должно быть известно в момент использования лекарственных препаратов.

• Следование правилам. Фармацевты не должны терпеть и «прикрывать собой» плохое составление рецептов. Здесь могут помочь программы обеспечения качества медицинского обслуживания с обратной связью (см. разд. 3.4).

• Ошибки и забывчивость. Следует исключить чрезмерную загруженность медицинского персонала. Следует поощрять развитие программ обеспечения качества медицинского обслуживания без привлечения карательных мер.

• Ошибки в расшифровке. Следует поощрять введение унифицированной системы ввода данных.

• Идентификация лекарств. Следует избегать неразборчивых надписей, например названия лекарств надо писать заглавными буквами.

Компьютерная система выписывания рецептов, включающая базы данных о препарате и пациенте, может урегулировать большинство из этих проблем. К сожалению, это требует как серьезных материальных вложений, так и поддержки руководства органов здравоохранения. (Систему непросто сдвинуть с места!)

3.4 Предотвращение нежелательных явлений, связанных с приемом лекарств

Нежелательное явление, связанное с приемом лекарств (НЯЛ), — это любое событие (или его потенциальная возможность), происходящее в результате ошибки в какой-либо момент в процессе назначения и использования лекарственного препарата.

Примеры врачебных ошибок, ставших причиной гибели пациентов

- Ошибка при выдаче лекарства: фуросемид вместо флутамида. Смерть наступила от острой почечной недостаточности.
- Ошибка в выборе дозы: мг вместо мкг. Смерть наступила в результате передозировки.
- Неверный способ приема: введение винкристина в спинномозговой канал. Смерть вызвана нейротоксичностью.
- Неверные инструкции: у хронического больного прекращение приема лоразепама на третий день вместо третьей недели. Смерть вызвана резким обострением состояния паники/беспокойства, повлекшим за собой самоубийство.

Некоторые причины врачебных ошибок

- Ошибки назначения: недостаток знаний о пациенте (аллергические реакции, креатин в сыворотке);

недостаток знаний о препарате (почечный клиренс без коррекции дозы); не учтено взаимодействие лекарств; плохо выписан рецепт: неразборчиво, не полностью, нельзя идентифицировать имя врача.

- Ошибки фармацевтов: неправильно прочитан рецепт; ошибки в расшифровке; ошибки при выдаче препарата.
- Ошибки медицинских сестер: препарат выдан не тому пациенту; выдано не то лекарство; выдана неверная доза.
- Ошибки пациентов: ошибки и нарушения при использовании рецептов; недоверие.
- Проблемы системы медицинского обслуживания: нехватка персонала; ложная экономия; недостаточные средства связи; халатность.
- Ошибки при использовании новых лекарственных препаратов: повышенная сложность; одновременное использование нескольких препаратов; неучтенные взаимодействия между лекарственными препаратами.

Примеры распространенных ошибок при выписывании рецепта (часто усугублено неразборчивостью почерка)

qd (один раз в день) перепутано с qid (4 раза в день)	следует писать «qid»
IU (международные единицы) перепутано с IV (внутривенно)	следует писать «единицы»
U (единицы) перепутано с 0 (нуль)	следует писать «единицы»
pm (после обеда или на ночь) перепутано с prn (по мере необходимости)	следует писать «nocte»
2,0 мг (2 мг) перепутано с 20 мг	следует писать «2 мг»
.5 мг (половина миллиграмма) перепутано с 5 мг	следует писать «0,5 мг»
мкг (микрограмм) перепутано с мг (миллиграмм)	следует писать «мкг»
знаки < и > (меньше/больше) перепутаны с цифрами 4 или 7	следует писать словами (меньше или больше)

В России при выписывании рецепта врачи чаще всего указывают дозировку и способ приема на русском языке. — Прим. перев.

Как избежать ошибок?

- Признать существование проблемы НЯЛ;
- учитывать природу человека;
- ввести систему информации без наложения карательных мер.
- Объединить усилия врача, фармацевта и медицинских сестер.
- Поощрять поведение, благоприятствующее проведению терапии.
- Компьютеризировать систему выписки рецептов.

Как снизить риск возникновения ошибок?

(см. разд. 5.5)

- При выписывании рецепта:
 - по возможности избегать сокращений, писать слова полностью;
 - использовать только общепринятые, исключая разночтение сокращения;
 - писать разборчиво;
 - делать необходимые уточнения (специальные указания);
 - использовать заглавные буквы при написании названий лекарств;
 - кроме подписи врача заглавными буквами указывать фамилию;
 - не допускать исправлений на рецепте — переписать рецепт заново;
 - осторожнее обращаться с десятичными долями цифр.

- Укрепить доверие пациента; для этого составлять для пациентов карточки-графики приема препаратов;
- прилагать информационные листки о лекарственных препаратах;
- ввести в употребление устройства для дозирования препаратов.

Допустимые сокращения:

bd — два раза в день
tds — три раза в день
qid — четыре раза в день
qXh — каждые десять часов
mane — утром
nocte — на ночь
prn — по мере необходимости
ac — перед едой
pc — после еды
im — внутримышечно
iv — внутривенно
po — перорально
pr — ректально
sc — подкожно

Если при сокращении возникает опасность неоднозначного понимания, следует указать все детали полностью.

3.5 Взаимодействие между лекарственными препаратами

О взаимодействии между лекарствами говорят, когда действие лекарства усиливается или ослабевает из-за предшествующего или одновременного приема другого препарата.

- У пациентов, принимающих шесть и более препаратов, вероятность взаимодействия между лекарственными препаратами составляет 80% (в стационарах пациенты получают в среднем шесть препаратов одновременно).
- Как следствие взаимодействия между препаратами может возникнуть необходимость изменения дозы или замены препарата.
- Взаимодействия играют наиболее важную роль в случае лекарств с низким терапевтическим индексом.
- Чем серьезнее болен пациент, тем сильнее риск взаимодействия между лекарственными препаратами.
- Не все взаимодействия между принимаемыми лекарствами наносят вред.

Механизмы взаимодействия:

- Фармакокинетические
- Фармакодинамические
- Фармацевтические

Фармакокинетика

Изменяется концентрация препарата в крови, что приводит к изменению лечебного эффекта.

Изменение усвояемости

- Хелатообразование в пищеварительном тракте; например, тетрациклины/ионы кальция — падает концентрация тетрациклинов.
- Изменение подвижности; например, метоклопрамид/дигоксин — падает концентрация дигоксина.
- Изменение метаболизма первичного прохождения; например, эстрогены/ас-

корбиновая кислота — увеличивается концентрация эстрогенов.

- Изменение бактериальной флоры; например, антибиотики/сульфасалазин — ослабевает расщепление сульфасалазина в толстой кишке.

Изменение выведения препаратов

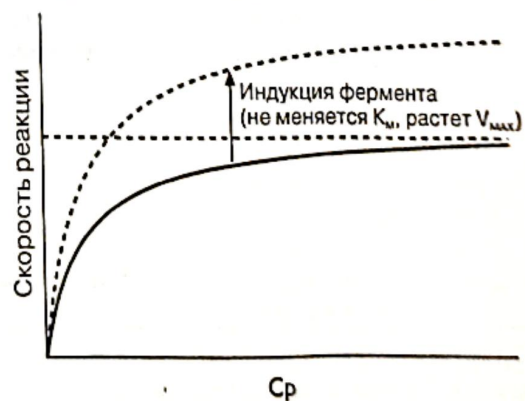
Взаимодействие лекарств может влиять на выделение как метаболизируемых препаратов, так и выводимых через почки. Для метаболизма имеют значение индукция и ингибирование ферментов. В частности, это надо учитывать в случае приема лекарств, в метаболизме которых задействован цитохром р450.

Индукция ферментов

Сильные индукторы ферментов влияют на действие многих лекарственных препаратов. К индукторам относятся:

- противосудорожные препараты (фенитоин, карбамазепин);
- рифампицин;
- курение, алкоголизм.

Индукция ферментов подразумевает повышенный уровень синтеза ферментов. Большинство метаболических реакций индуцибельны, хотя есть и важные исключения, например CYP2D6. Индукция ферментов проявляется в усилении первичного прохождения, увеличении клиренса, снижении периода полувыведения и средней равновесной концентрации препарата.

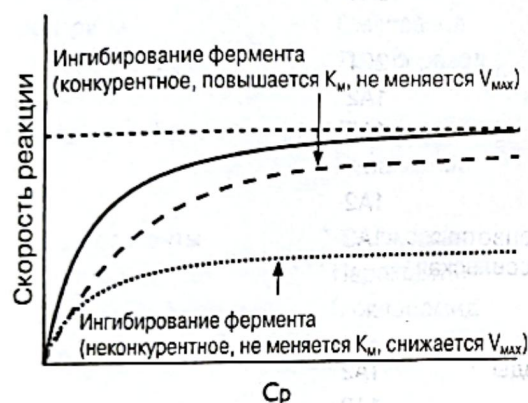


Ингибирование ферментов

Сильные ингибиторы ферментов влияют на действие многих лекарственных препаратов. К ингибиторам относятся:

- эритромицин;
- селективные ингибиторы обратного захвата серотонина;
- кетоконазол;
- амиодарон;
- циметидин;
- грейпфрутовый сок.

Ингибирование ферментов проявляется в ослаблении первичного прохождения, снижении клиренса, увеличении периода полувыведения и повышении средней равновесной концентрации препарата.



Ингибиторы ферментов действуют на все типы метаболизма лекарственных препаратов. Некоторые ингибиторы действуют настолько сильно, что среднее значение равновесной концентрации увеличивается более чем в 10 раз. Например, грейпфрутовый сок в 16 раз повышает концентрацию ловастатина путем ингибирования CYP3A4 при первичном прохождении.

Выделение через почки

- Изменение pH мочи; например, HCO_3^- приводит к усилению выделения аспирина.

- Конкуренция за активную секрецию в проксимальном канальце; например, пробенацид/пенициллин — увеличивается концентрация пенициллина.

- Конкуренция за ионный транспорт; например, Li^+/Na^+ — ионы лития накапливаются при приеме мочегонных средств.

Фармакодинамика

Действие лекарства меняется из-за изменения активности рецепторов, клеток или других физиологических механизмов. Может усиливаться антагонизм, например β -агонисты и β -блокаторы конкурируют за связывание с рецептором.

Фармацевтика

Физико-химические взаимодействия могут наблюдаться до усвоения препаратов организмом, например фенитоин инактивируется в смесях для внутривенных инъекций при pH < 7,0.

Практические замечания

1. Изучите полную историю взаимоотношений пациента с лекарственными препаратами, в том числе препаратах, покупаемых без рецепта.
2. При приеме трех и более конкурирующих препаратов вероятность взаимодействий велика.
3. Назначайте минимальное число лекарств на протяжении минимального времени.
4. Постоянно следите за действием препарата или уровнем C_p .
5. Часто контролируйте ход лечения.
6. Вероятность сходства фармакодинамического действия нескольких лекарств одного класса велика.

Некоторые классы лекарственных препаратов и активно взаимодействующие препараты:

- препараты против аритмии вызывают ингибирование ферментов (циклоспорин);
- противосудорожные препараты вызывают индукцию ферментов (дигоксин);
- антикоагулянты действуют по различным механизмам (гипогликемические агенты);
- антидепрессанты вызывают ингибирование ферментов (литий);
- ингибиторы протеаз ингибируют ферменты (теофиллин).

3.6 Индукторы и ингибиторы метаболизма лекарств

Индукторы метаболизма лекарств

Класс	Препарат	На какой цитохром действует
Противосудорожные препараты	Фенобарбитал	3A4, 2C9, 2C19
	Фенитоин	3A4, 2C9, 2C19
	Карбамазепин	3A4, 2C19
Антибиотики	Рифампицин	3A4, 2C9, 2C19, 1A2
	Рифабутин	3A4
	Гризеофульвин	3A4, 2C9, 2C19
	Сульфафеназол	2C9
	Изониазид	2E1
Стероиды	Глюкокортикоиды	3A4
	Прогестерон	3A4
«Социальные лекарства»	Алкоголь	2E1
	Марихуана	1A2
	Сигареты	1A2
Пища	Жареная на углях	1A2
	Овощи семейства крестоцветных (капуста, брокколи, брюссельская и цветная капуста)	1A2
Токсические вещества в окружающей среде	Циклические углеводороды	1A2
	Диоксан, ДДТ	1A2
Другие вещества	Фенилбутазон	2C9
	Омепразол	1A2
	Ритонавир	1A2
	Ифавирин	3A4
	Невирапин	3A4
	Барбитураты	3A4, 2C9, 2C19
	Зверобой	3A4

Ингибиторы метаболизма лекарств

Класс	Препарат	На какой цитохром, фермент или ренакцию действуют
<i>Подвергается микросомальной биотрансформации</i>		
Препараты против аритмии	Амиодарон	1A, 2C9, 2D6, 3A4
	Пропафенон, хинидин	2D6
Антибиотики	Хлорамфеникол	2C9
	Сульфонамиды	2C9
	Триметоприм	2C9
	Азольные противогрибковые препараты	1A2, 2C9, 2C19, 3A4
	Макролиды	1A2, 3A4
	Хинолоны	1A2, 3A4
Противоязвенные препараты	Циметидин	1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4
	Омепразол	2C9, 2C19, 3A4
	Лансопразол	2C19
Антагонисты кальция	Дилтиазем	3A4, 2D6
	Верапамил	3A4
Антидепрессанты	Флуоксетин	2C19, 2D6, 3A4
	Пароксетин	2D6
	Моклобемид	2C19, 2D6
	Нефазодон	3A4
Антипсихотические препараты	Хлорпромазин, флуфеназин	2D6
	Галоперидол, тиоридазин	2D6
Ингибиторы протеаз	Индинавир, саквинавир, нелфинавир	3A4
	Ритонавир	2C9, 2D6, 3A4
Статины	Флувастатин, ловастатин	2C9
Другие вещества	Изониазид	2C9, 2C19, 3A4
	Оральные контрацептивы	3A4
	Метопролол, пропранолол	2D6
	Вальпроат натрия	2C9, 2C19, 2D6, 3A4
	Тиклопидин	1A2, 2C19
	Метилфенидат	2C9, 2C19, 2D6
	Декстропропоксифен	3A4, 2D6, 2C9
	Тербинафин	2D6
<i>Подвергается немикросомальной биотрансформации</i>		
	Дисульфирам	Альдегиддегидрогеназа, 2E1
	Аскорбиновая кислота	Сульфатация
	Аллопуринол	Ксантиноксидаза
	Ингибиторы MAO	MAO

3.7 Лекарства и прием пищи

Пища может изменить фармакокинетическое поведение препарата и(или) его действие.

Пища и фармакокинетика

Пища может повлиять на усвояемость препаратов (всасывание и первичное прохождение), их распределение и клиренс.

Всасывание

Может наблюдаться изменение как скорости, так и степени всасывания препарата. Изменение скорости не очень важно, за исключением тех случаев, когда желателен немедленный эффект, например при приеме анальгетиков. Обильная горячая, жирная твердая пища снижает скорость всасывания, а жидкая пища ее увеличивает.

Пища может снижать и степень всасывания, особенно это относится к полярным, гидрофильным, нерастворимым в жирах препаратам (атенолол). Стимуляция образования желудочных ферментов и кислоты может приводить к разрушению некоторых препаратов (флуклоксациллин).

Железо, кальций и другие двух- или трехвалентные ионы из молочных продуктов или пищевых добавок могут хелатировать некоторые препараты и снижать степень их всасывания. Например, хинолоны и тетрациклины связываются антацидами, а также кальцием в молоке.

Первичное прохождение

Обычно пища повышает печеночный кровоток от пищеварительного канала и тем самым увеличивает степень усвояемости препаратов, подвергающихся метаболizmu первичного прохождения (см. разд. 1.6). Это связано с тем, что усиленная до-

ставка препаратов к гепатоцитам насыщает метаболизм и позволяет большему количеству препарата включиться в циркуляцию (метопролол).

Грейпфрутовый сок

Вещества, содержащиеся в грейпфруте, ингибируют ферменты метаболического пути CYP3A4, ответственные за метаболизм многих лекарств, поскольку они способны проходить сквозь стенку пищеварительного канала. Это может приводить к значительному повышению сывороточной концентрации некоторых чувствительных препаратов. Такому воздействию подвержены препараты со следующими характеристиками:

- в основном метаболизируемые по пути CYP3A4;
- в значительной степени подверженные первичному прохождению.

Например, было показано, что грейпфрутовый сок при приеме ловастатина в 16 раз повышает AUC.

Препараты, подверженные воздействию грейпфрутового сока:

- | | |
|----------------|-------------------|
| • амлодипин | • нифедипин |
| • аторвастатин | • саквинавир |
| • буспирон | • симвастатин |
| • верапамил | • такролимус |
| • дилтиазем | • триазолам |
| • карбамазепин | • фелодипин |
| • ловастатин | • циклоспорин |
| • мидазолам | • цисаприд |
| • нимодипин | • этинилэстрадиол |

Распределение лекарства в организме

Изменения в распределении лекарства обычно не представляют большой проблемы, поскольку распределение не существенно для равновесной концентрации вещества в плазме. Однако это важно в том случае, когда изменяется доставка

препарата к месту его действия. Например, богатая белками пища снижает проникновение L-допы в ЦНС из-за конкуренции между аминокислотами и L-допой на границе между кровотоком и головным мозгом.

Клиренс препаратов

Клиренс препаратов может возрастать при приеме пищи, вызывающей индукцию ферментов, например при употреблении продуктов с высоким содержанием белка, жареных на углях, крестоцветных растений (брокколи, капуста). При этом главным образом затрагивается CYP1A2. Для того чтобы возникла реальная проблема, нужно постоянно питаться подобными продуктами, поскольку для достижения нового равновесия при индукции фермента требуется 2–3 недели.

Изменение действия препаратов

В некоторых продуктах содержатся вещества, которые действуют на те же самые рецепторы или участки, что и лекарства. В этой связи могут наблюдаться как агонистический, так и антагонистический эффекты.

- Лакрица содержит глицирризиновую кислоту, напоминающий альдостерон, способствует удерживанию воды, повышает кровяное давление и усиливает антагонизм противогипертонических лекарств.

- Пища, богатая витамином К (говяжья печень, авокадо, листовые зеленые овощи, яичный желток, брокколи, соя, турецкий горох, чечевица), могут оказаться антагонистами варфарина, действуя как конкурентные ингибиторы.

- Алкоголь может вызывать седативный эффект/угнетение дыхания при приеме таких депрессантов ЦНС как бензодиазепины, антидепрессанты, антипсихотические препараты, опиаты.

Воздействие лекарств на пищу

Лекарственные препараты могут изменять концентрацию веществ в пищевых продуктах и напитках и их действие на организм.

- Слабительные (сенна, бисакодил) и мочегонные средства могут вызывать снижение концентрации электролита.

- Орлистат и желчегонные средства могут ухудшать всасывание жирорастворимых витаминов (А, D, К, Е).

- Индукторы ферментов (рифампицин, противосудорожные препараты) могут индуцировать метаболизм витамина D и фолата, вызывая тем самым недостаточность соответствующего вещества.

- Метронидазол вместе с алкоголем вызывают реакцию, аналогичную реакции на дисульфирам.

- Ингибиторы МАО вместе с тираминсодержащими продуктами вызывают «сырную реакцию», приводящую к гипертоническому кризу.

4 Фармакобезопасность

4.1 Создание лекарств

Создание нового лекарства — это сложная и дорогая задача. Стоимость процесса создания лекарства, начиная от синтеза необходимой молекулы до выхода препарата на рынок оценивается в ~250 млн. долл. США, а по длительности это занимает многие годы.

Вечный идеал для создателей лекарств — найти средство от всех болезней. Идеальное лекарство — это такое, поведение которого в организме полностью предсказуемо и которое действует абсолютно специфично, не взаимодействует ни с посторонними рецепторами (ответственными за неблагоприятное действие лекарств), ни с другими лекарствами и выводится также предсказуемо. Конечно, это недостижимо. «На каждое действие есть противодействие.» (Ньютон).

Обнаружение лекарств

До недавнего времени открытия лекарств часто происходили по счастливой случайности (пенициллин). Позже наступила эпоха целенаправленного поиска с использованием моделей *in vitro*, на которых отрабатывались желаемые активности. В последнее время новые лекарства обычно открывают, работая по определенной схеме, например когда поиск специфического антагониста рецептора.

Доклинические исследования

Очищенный или синтезированный потенциальный лекарственный препарат становится объектом многочисленных доклинических испытаний на животных. Эти эксперименты имеют целью подтвердить активность препарата, охарактеризовать его фармакокинетическое поведение, установить соотношения доза/эффект, а также наблюдать токсическое действие, в том числе мутагенность и канцерогенность. В последние годы такие

исследования очень строго контролируются с этических позиций по отношению к животным. С целью минимизировать эксперименты на животных, когда это возможно, стараются применять компьютерное моделирование.

Пристальное внимание уделяют как формуле препарата, так и его фармацевтической стабильности. Только около 1% препаратов допускают до клинического тестирования.

Клинические испытания

Эта стадия подразумевает испытание препарата на людях. Здесь особенно важна этическая сторона, которая строжайшим образом регулируется, в частности Хельсинской декларацией: «Интересы человека всегда должны ставиться выше интересов науки и общества».

В клинических испытаниях существует три фазы, хотя иногда границы между ними довольно сложно определить.

Фаза I (первое испытание на людях)

Эти испытания имеют целью определить спектр фармакологического действия, производимого разными дозами препарата (т. е. оцениваются соотношения доза/эффект), и его фармакокинетическое поведение. Требуется найти безопасную дозу для проведения более детальных исследований. На этом же этапе пытаются выявить метаболиты препарата, которые могут отличаться от метаболитов в организме животного.

Это открытые (не слепые) испытания, проводящиеся обычно на небольшой группе здоровых добровольцев (10–100 человек), начиная с низких доз препарата (определенных из экспериментов на животных). Иногда подобные испытания проводятся и на больных, в част-

ности в случае особо токсичных противоопухолевых препаратов. Такие испытания идут под строгим контролем (обычно фармаколога) и имеют высокий уровень безопасности.

Фаза II (клинические испытания)

Эти испытания направлены на выяснение терапевтической эффективности на пациентах-добровольцах, страдающих от того заболевания, на борьбу с которым направлено действие тестируемого препарата. Здесь определяют также побочные эффекты. Обычно на этой стадии проводят непродолжительные по времени, контролируемые, слепые или двойные слепые испытания (с плацебо или активным препаратом сравнения) на небольших группах людей (100–300 человек). Цель — подтвердить, что препарат действительно работает, и получить разрешение перейти к полноразмерным, статистически значимым рандомизированным контролируемым испытаниям. На этом этапе также следят за фармакокинетическим поведением препарата в группах пациентов, в частности у пациентов с дисфункцией печени или почек. Испытания проводятся фармакологами и медиками, специализирующимися на изучении данного типа заболеваний.

Фаза III (терапевтические испытания)

Это полноразмерные, рандомизированные контролируемые клинические испытания (с плацебо или активным препаратом сравнения) на группах пациентов, на которых нацелен данный препарат. В результате получают окончательные доказательства эффективности и относительной безопасности препарата. Эти испытания имеют достаточную статистическую основу для подтверждения клинически значимого эффекта. В испытаниях обычно участвует 1000–3000 пациентов. Испытания проводятся медиками, имеющими необходимую квалификацию. Регистрируются неблагоприятные эффекты, возникающие с частотой более 1%.

Постмаркетинговое наблюдение (иногда называемое фазой IV)

В процессе клинических испытаний наблюдают за сравнительно небольшим числом пациентов, поэтому некоторые редкие, но серьезные неблагоприятные эффекты могут остаться незамеченными. Во многих странах действуют схемы интенсивного мониторинга, позволяющие зафиксировать подобные эффекты. Кроме того, могут обнаружиться неожиданные положительные результаты у групп пациентов, на которых клинические испытания не распространялись. Фиксируются случаи взаимодействия между лекарственными препаратами.

Административное регулирование

Исследование возможности применения нового препарата. Оценивают доклинические (полученные на животных) доказательства действия препарата для перехода к первой фазе клинических испытаний.

Применение нового препарата. Оценивают клинические доказательства (фазы I, II, III) для санкционирования маркетинга препарата.

Этическая сторона вопроса

На всех стадиях процесса создания препарата, включая и эксперименты на животных, требуется соблюдение определенных этических норм. Основные руководящие принципы по этике были сформулированы в 1947 г. в рамках Нюрнбергского кодекса. В 1964 г. Хельсинская декларация была принята Всемирной медицинской ассоциацией (WMA). С тех пор этот документ трижды пересматривался. Он по-прежнему остается краеугольным камнем этических принципов, которыми руководствуются при создании лекарств.

Эта, безусловно, важная сторона процесса создания лекарства накладывает все более строгие ограничения на весь процесс и фактически создает опасность для его дальнейшего развития.

4.2 Терапевтический лекарственный мониторинг

Терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) — это мониторинг концентрации препарата в жидкостях организма, обычно в плазме, для терапевтических целей.

Зачем нужен ТЛМ?

Терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) помогает повысить *эффективность* препарата, снизить *токсичность* и поставить *диагноз*.

Теоретические основы и допущения

Для некоторых лекарств наблюдается настолько изменчивый характер зависимости между дозой и производимым эффектом, что подбор дозового режима очень затруднен.



Измерение концентрации препарата в плазме (Cp) продвигает нас ближе к «области эффекта».

- Допущение: существует равновесие между концентрацией препарата в плазме и в тканях.

Внимание! При измерении концентрации в плазме под Cp понимают общую концентрацию препарата, в том числе связанного с белком:

$$C_p = \text{связанный препарат} + \text{свободный препарат}$$

Показания к проведению ТЛМ

а) Повышение эффективности препарата

«Профилактические» лекарства — это препараты, которые применяют для *предотвращения* нежелательного эффекта (противоаритмические и противосудорожные средства). Ждать наступления эффекта (например, желудочковой тахикардии) и ничего не предпринимать слишком опасно.

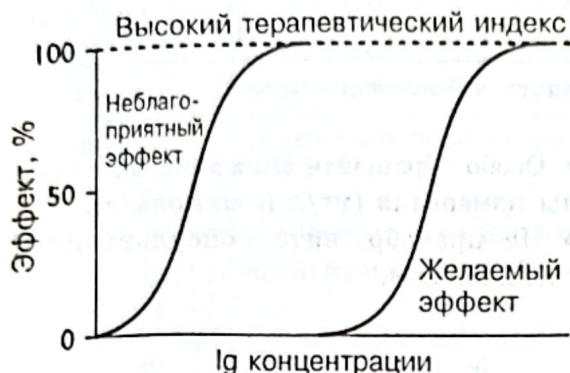
Препараты с фармакокинетическими проблемами — это препараты с недостаточно хорошим показателем отношения доза/концентрация, а следовательно, доза/эффект (например, нелинейная зависимость в случае фенитоина).

Взаимодействие лекарств или наличие заболевания (особенно дисфункция печени и почек) могут изменять соотношение доза/концентрация.

б) Снижение токсического эффекта

Лекарства с низким терапевтическим индексом требуют индивидуального подбора дозы.





в) Диагностика

Неудачная терапия. ТЛМ помогает определить причину неудачного лечения: истинная резистентность к препаратам (неподходящий препарат), недоверие пациента или неблагоприятный эффект, имитирующий заболевание.

Передозировка. Измерение C_p поможет отличить эффект, вызванный действием лекарств, от органического заболевания (кома, вызванная передозировкой успокоительного средства). Это подскажет, нужно ли применять антидот, и поможет сделать прогноз с использованием номограммы, связывающей C_p с возможной токсичностью (парацетамол).

Злоупотребление лекарственными препаратами. Подтверждение абстинентного синдрома, например в программе борьбы с наркотиками, при допинг-контроле спортсменов.

Для каких препаратов применяется ТЛМ?

См. разд. 4.3.

Когда проводить измерения?

Обязательно нужно фиксировать такие важные показатели, как время отбора пробы крови и последнего приема препарата и его дозу.

Остаточная концентрация (измеряемая непосредственно перед приемом следующей дозы) указывает накопление лекарства. Иногда отбор пробы в момент про-

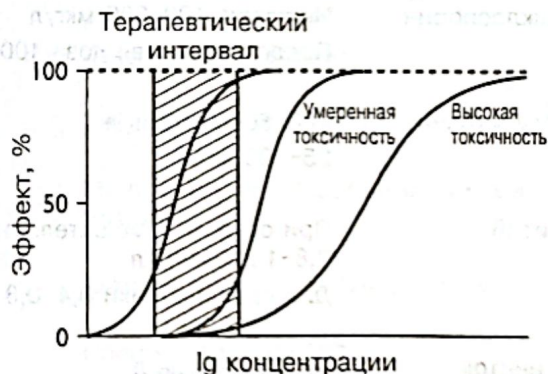
явления симптомов помогает определить «пиковую» токсическую концентрацию.

Для определения пиковых и остаточных концентраций или вычисления AUC некоторых препаратов (гентамицин) нужно провести два измерения в течение дозового интервала.

Для лечения хронических заболеваний важно знать равновесные концентрации (достигаются спустя >4 периодов полувыведения препарата от момента приема первой дозы или изменения дозы).

Терапевтический интервал

Терапевтический интервал — это интервал концентраций, при которых у большинства пациентов может проявляться лечебное действие препарата без чрезмерного токсического эффекта. На практике этот интервал для большинства лекарств может быть определен только приблизительно и лишь помогает ориентироваться при выборе дозы.



Проблемы при проведении ТЛМ

Иллюзия научной точности, сомнительная обоснованность некоторых терапевтических интервалов, вариабельность данных, полученных в разных лабораториях, неучтенные активные метаболиты и несостоятельность теоретических допущений — все это усложняет проведение ТЛМ. Не пренебрегайте консультациями специалистов.

Следует лечить пациента, а не трактовать лабораторные результаты.

4.3 Препараты в терапевтическом лекарственном мониторинге

Памятка:

- Терапевтический лекарственный мониторинг только *помогает* сделать клиническое заключение.
- Большинство рекомендаций по терапевтическому интервалу относятся к остаточным концентрациям.

- Особо обращайтесь внимание на единицы измерения (мг/л и мкмоль/л).
- Не пренебрегайте консультациями специалистов.

Препараты, мониторинг которых обязателен

Класс	Рекомендованный интервал	Комментарии
Аминогликозиды		
Гентамицин	AUC 70–100 мг/(л · ч) Остаточная концентрация <0,5 мг/л AUC 150–200 мг/(л · ч)	До сих пор обсуждается, каким образом следует измерять содержание аминогликозидов один раз в сутки
Тобрамицин		
Нетилмицин		
Амикацин		
Карбамазепин	16–48 мкмоль/л 4–12 мг/л	Обсуждается верхняя граница диапазона
Циклоспорин	Индукция 100–300 мкг/л Поддерживающая доза 100–200 мкг/л	Разные значения дозы приводятся для разных трансплантатов
Флуцитозин	200–800 мкмоль/л 25–100 мг/л	Токсичен для костного мозга при >800 ммоль/л
Литий	При остром помешательстве 0,8–1,2 ммоль/л Для профилактики 0,4–0,8 ммоль/л	
Фенитоин	40–80 мкмоль/л 10–20 мг/л Концентрация свободного препарата 4–8 мкмоль/л	Кинетика с насыщением При гипоальбуминемии измеряют концентрацию свободного препарата

Препараты, для которых мониторинг мог бы быть полезен

Класс	Рекомендованный интервал	Комментарии
Амиодарон	1–4 мкмоль/л (парентерально), 0,5–2,5 мг/л	Очень большое $t_{1/2}$
Аспирин	Ревматическая атака 200–400 мг/л Передозировка при >400 мг/л	При более высоких концентрациях наблюдается кинетика с насыщением
Карбоплатин	AUC 80–120 мг/(л · ч) AUC 50–80 мг/(л · ч)	Рак яичников/яичек
Хлорамфеникол	15–20 мг/л	Дозозависимая токсичность
Дигоксин	1–2,5 нмоль/л, 0,8–2 мкг/л	Остаточная концентрация или спустя >8 ч после введения дозы
Флекаинид	0,2–1 мг/л	Слабый полиморфизм CYP2D6
Изониазид	1–7 мг/л, токсичен при >20 мг/л	
Итраконазол	Остаточная концентрация >250 г/л	Мониторинг для выяснения эффективности
Ламотригин	3–14 мг/л	Исправленное значение (ранее использовали 1–4 мг/л)
Лигнокаин	1,5–5 мг/л, токсичен при >9 мг/л	Токсичный метаболит
Метадон	0,3–1,3 мкмоль/л, 100–400 мкг/л	Значительные вариации
Метотрексат	Токсичен при $>10^{-6}$ ммоль/л, через 48 ч назначить лейковорин	Мониторинг при терапии высокими дозами
Парацетамол	Токсичен при >1 ммоль/л, >150 мг/л	Антидотом является N-ацетилцистеин
Пергексилин	0,54–2,16 мкмоль/л, 0,15–0,6 мг/л	Полиморфизм CYP2D6
Фенобарбитал	65–130 мкмоль/л, 15–30 мг/л	Большое $t_{1/2}$
Такролимус	5–20 г/л (в цельной крови) 0,5–2 мкг/л (в плазме)	
Тейкопланин	10–20 мг/л 20–30 мг/л для глубоких инфекций	
Теofilлин	55–110 мкмоль/л, 10–20 мг/л	
Вальпроевая кислота	350–700 мкмоль/л, 50–100 мг/л	Препарат недостаточно изучен
Ванкомицин	Остаточная концентрация 5–10 мг/л	Пиковые значения недостаточно определены

4.4 Передозировка/отравление

Все вещества являются ядами...Только количество отличает яд от лекарства

Парацельс

Приблизительно в ~1% случаев употребления лекарственных препаратов происходят отравления. Благодаря оказанию соответствующей терапевтической помощи лишь менее 1% людей из этого числа умирает.

Приоритетная задача —
сохранение жизни пациента.

Обратить внимание:

А Дыхательные пути

В Дыхание

С Кровообращение

Первая помощь, уход и очищение организма

- Наиболее важно быстро оказать первую помощь.
- Поддерживать баланс жидкости и электролита.
- Поддерживать жизненно важные функции организма, особенно почек.
- Обеспечить хороший уход.
- Если пациент находится без сознания, провести тщательный осмотр, очистить дыхательные пути, поместить пациента, как при состоянии комы. Если необходимо, применить СЛР.
- Если произошло *отравление газом*, устранить источник отравления.
- При первой помощи иногда полезно использовать кислород, налоксон и глюкозу.
- Если пациент в сознании, ввести через рот жидкость.

Отравление едкими веществами, кислотами, щелочами

- Промыть рот.
- Дать пациенту обильное питье.
- Промыть водой поврежденную кожу, глаза, слизистые оболочки.
- *Не провоцировать рвоту.*

Отравление нефтепродуктами

- Наиболее опасны при вдыхании.
- *Не вызывать рвоту.*
- Прежде всего дать выпить большую кружку молока.

Диагностика (см. разд. 4.5)

Косвенные доказательства отравления — пилюли, лекарственная тара, иглы.

Клинические симптомы — цвет кожных покровов, зрачки, кровяное давление, конвульсии.

Лабораторный анализ — содержимое желудка, рвота, кровь, моча.

Определение концентрации отравляющего вещества

Определение концентрации может быть полезным для прогнозирования ситуации и выяснения необходимости активной терапии.

Лекарства, для которых полезно определить Ср, обсуждают разд. 4.5.

Снижение уровня воздействия

1) Предотвращение всасывания

Рвота. Может помочь ребенку, проглотившему яд, до того, как его доставят в больницу.

Промывание желудка. Показано пациентам, находящимся без сознания, в течение первых четырех часов после отравления или дольше для салицилатов и ядов, замедляющих опорожнение желудка. Противопоказано, если кашлевой рефлекс отсутствует и нельзя осуществить интубацию трахеи.

Адсорбенты. Активированный уголь адсорбирует лекарства, препятствуя их дальнейшему всасыванию. Истинная роль адсорбентов до сих пор является предметом дискуссии.

2) Усиленное выведение

Применимо менее чем в 5% случаев отравлений и должно выполняться только опытным специалистом.

Форсированный кислотный/щелочной диурез. Щелочной диурез может быть полезен в отдельных случаях (при передозировке аспирина). По поводу кислотного диуреза нет единого мнения.

Препараты, при отравлении которыми может быть использован кислый или щелочной диурез

Щелочной диурез (для кислот):

Фенобарбитал

Салицилаты

Кислотный диурез (для оснований):

Амфетамины

Метадон

Мексилетин

Фенилциклидин

Фенилпропаноламины

(псевдозфедрин, эфедрин)

Хинидин

Продолжительный прием активированного угля. Препараты, которые продолжают поступать в пищеварительный тракт в результате внутрипеченочной циркуляции или диффузии, можно связать активированным углем и вывести из организма. Такие препараты характеризуются низким РВ, малыми Vd и Cl (теофиллин).

Препараты, при отравлении которыми полезен продолжительный прием активированного угля

Теофиллин

Фенобарбитал

Карбамазепин

Диоксины

Полихлорированные бифенилы

Гемодиализ. Эта процедура может быть полезной при серьезных отравлениях препаратами, которые можно удалить диализом (низкое значение РВ, небольшие молекулы), и которые характеризуются малым Vd и высоким Cl (литий).

Препараты, при серьезных отравлениях которыми следует использовать гемодиализ

Салицилаты

Фенобарбитал

Литий

Метанол

Этанол

Этиленгликоль

Гемоперфузия. При гемоперфузии кровь проходит сквозь частицы адсорбента, которые связывают и выносят препарат. Этот метод может быть более эффективным, чем гемодиализ, и может применяться в случае препаратов, связывающихся с белками. Недостаток метода заключается в удалении компонентов крови, особенно тромбоцитов и кальция.

Препараты, при серьезных отравлениях которыми следует использовать гемоперфузию

Теофиллин

Барбитураты

Производные трихлорэтанола

3) Антидоты

Для некоторых препаратов существуют специфические антагонисты, однако последствия их использования могут быть весьма серьезными (см. разд. 4.5).

4.5 Наиболее распространенные отравления

Препарат	Основные эффекты	Особые указания
Аспирин (салицилаты)	Нарушение кислотно-основного равновесия Разобщение окислительного фосфорилирования Нарушение метаболизма глюкозы Респираторный алкалоз/метаболический ацидоз Наиболее опасно у детей	Измерение салицилатов в сыворотке Щелочной диурез Гемодиализ
Бензодиазепины	Депрессия ЦНС	Назначить флумазенил (с повторным приемом по мере необходимости) для диагностики и лечения
Монооксид углерода	Потеря функционального Hb Метаболический ацидоз, вишневый цвет кожи (карбоксигемоглобин)	100% кислород Гипербарический кислород
Цианид	Ингибирует клеточное дыхание Метаболический ацидоз Запах горького миндаля	Тиосульфат Na: $CN \rightarrow SCN$ амил- NO_2 : мет-Hb $\rightarrow$ CN-мет-Hb Co_2EDTA : хелатирование
Этиленгликоль	Опьянение Метаболический ацидоз Гиперосмоляльность (осмолярный промежуток) Отек легких	Измерение концентрации в плазме Измерение осмоляльности Введение этанола Гемодиализ
Литий	Симптомы желудочно-кишечного заболевания Стимуляция ЦНС/кома Нефротоксичность	Измерение концентрации в сыворотке Гемодиализ
Метанол	Метаболический ацидоз Гиперосмоляльность (осмолярный промежуток)	Измерение концентрации в сыворотке Измерение осмоляльности сыворотки Введение этанола Гемодиализ
Наркотики	Дремота или кома Сужение зрачков Угнетение дыхания	Налоксон внутривенно, повторять по мере необходимости Мониторинг желателен

Продолжение таблицы

Препарат	Основные эффекты	Особые указания
Органофосфаты	Холинергическое действие Отек легких Конвульсии	Атропин — антагонист ацетилхолина Пралидоксин — реактивирует ацетилхолинэстеразы
Парацетамол	Часто симптомы отсутствуют Некроз печени Некроз почечных канальцев	Измерение концентрации в сыворотке N-Ацетилцистеин внутривенно Мониторинг желателен
Паракват	Некроз легких (фиброз легких), почек, печени, сердца, надпочечников	Измерение концентрации в сыворотке Активированный уголь Сукновальная глина Сульфат магния Кислород противопоказан
Теofilлин	Симптомы желудочно-кишечного заболевания Стимуляция работы сердца Стимуляция ЦНС Гипокалиемия	Активированный уголь Измерение концентрации в сыворотке Поддерживающий уход Гемоперфузия
Трициклические соединения	Антихолинергический эффект Метаболический ацидоз ЦНС: возбудимость + кома Кардиотоксичность: увеличивается HR, широкий QRS	Активированный уголь Поддерживающий уход Иногда полезно определить концентрацию в сыворотке Мониторинг

Препараты, при отравлении которыми может оказаться полезным применение антидота

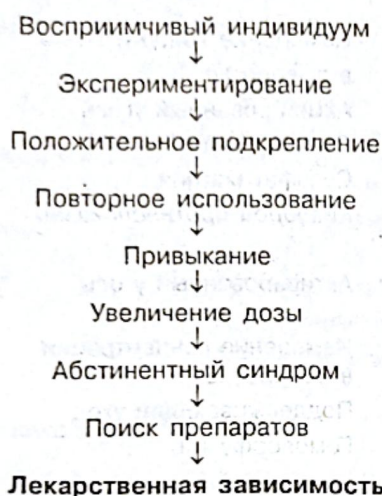
Яд	Антидот
Цианид	Co ₂ EDTA
Монооксид углерода	Кислород
Опиаты	Налоксон
Бензодиазепин	Флумазенил
Парацетамол	N-Ацетилцистеин
Железо	Дефероксамин
Органофосфаты	Атропин Пралидоксин
Метанол	Этанол
Этиленгликоль	Этанол
Дигоксин	Feb-антитела

Внимание! Эти вещества также потенциально токсичны. Нужно знать временную зависимость действия этих веществ в сравнении с такой же зависимостью для выводимого препарата, например налуксон имеет $t_{1/2}$ меньше, чем многие наркотики, следовательно, может потребоваться его повторное введение.

4.6 Фармакологические аспекты лекарственной зависимости

Лекарственная зависимость — это повышенный интерес к лекарственным препаратам в ущерб другим интересам и обязательствам, а также их вынужденный прием без учета последствий.

Каскад лекарственной зависимости



О каких препаратах идет речь?

Психоактивные препараты

- Опиаты
- Стимуляторы ЦНС
амфетамины
экстази (MDMA)
кокаин
- Конопля
- ЛСД
- Алкоголь
- Никотин
- Депрессанты ЦНС
бензодиазепины
барбитураты
гаммагидроксibuтират
- Летучие вещества — вдыхание клея

Спортивные стимуляторы (далее не рассматриваются)

- Анаболические стероиды
- Эритропоэтин
- Гормон роста

- Фенилпропаноламины
- β -Блокаторы

Особенности психоактивных препаратов

1. Быстрая доставка в мозг. Эти вещества обычно очень легко растворяются в жирах, ассимилируются организмом и попадают в мозг. Быстрая доставка осуществляется при внутривенном введении или при вдыхании.

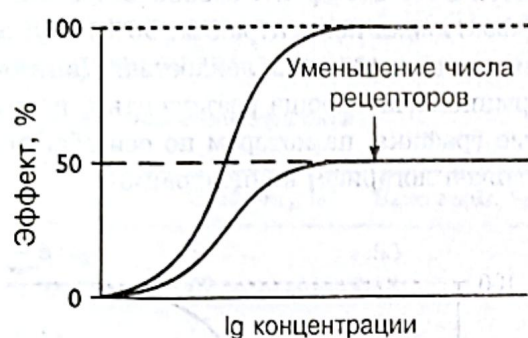


2. Положительные психоактивные эффекты. Психоактивные вещества оказывают на некоторых людей эффект положительного подкрепления: эйфория, уверенность в себе, растормаживание, усиление чувственного восприятия, успокоение при стрессе.

3. Привыкание. При использовании постоянной дозы эффект препарата понижается; для достижения желаемого эффекта приходится увеличивать дозу. Привыкание усиливается с увеличением дозы и длительности приема.

• **Метаболическое привыкание.** Клиренс препарата повышается из-за индукции ферментов, что приводит к снижению концентрации препарата в плазме при приеме данной дозы (автоиндукция), т. е. при употреблении той же дозы эффект снижается. Может наблюдаться перекрестное метаболическое привыкание, если индуцированные ферменты метаболизируют и другие препараты.

• **Нейроадаптация.** При гомеостазе организм адаптируется к изменению и устанавливает себе новые параметры «нормы». Адаптация протекает путем увеличения или уменьшения числа рецепторов, изменения целостности мембран и т. д. Новая «норма» требует присутствия лекарства для поддержания нового равновесия. Для достижения эффекта положительного подкрепления требуются повышенные дозы. Для лекарств аналогичного действия происходит перекрестное привыкание (алкоголь/бензодиазепины).



4. Абстинентный синдром — неконтролируемая смена нейроадаптаций, вызванных приемом препарата. Отсутствие лекарства приводит к состоянию «недостаточности», характеризующемуся эффектами, противоположными тем, которые вызывает само лекарство, например синдром отмены седативных препаратов вызывает возбуждение, припадок, а синдром отмены стимуляторов вызывает седативный эффект, депрессию.

Длительность абстинентного синдрома напрямую связана с периодом полувыведения препарата или его активных метаболитов, т. е., чем больше $t_{1/2}$, тем больше продолжительность синдрома.

Интенсивность абстинентного синдрома обратно пропорциональна $t_{1/2}$, т. е., чем меньше $t_{1/2}$, тем сильнее проявляется синдром.

Медикаментозное лечение лекарственной зависимости

Медикаментозный метод действует в комплексе с психотерапией, изменением поведения, окружающей обстановки и т. д.

У многих людей проблема состоит не в том, чтобы «остановиться», а в том, чтобы «выйти из игры».

1. Заместительная лекарственная терапия. Для снижения интенсивности и отдаления абстинентного процесса применяют сходные лекарства с другими фармакокинетическими свойствами (обычно с большим $t_{1/2}$), например

- метадон при склонности к опиатам;
- бензодиазепины при алкогольной зависимости;
- никотиновый пластырь для курильщиков.

Затем дозу замещающего препарата снижают контролируемым образом.



2. Терапия с применением антагонистов. После того как абстинентный синдром преодолен, можно использовать антагонисты препарата для предотвращения эффекта положительного подкрепления, например налтрексон против приема героина. Однако доказательств действенности такого метода немного.

3. Отвращение к препарату. Прием некоторых лекарств может вызвать симптом отвращения при употреблении препарата, от которого выработалась зависимость, например дисульфирам/алкоголь.

Перспективы

Ущерб, наносимый никотином и алкоголем, намного превышает ущерб от злоупотреблений любыми другими препаратами.

5 Оптимальная терапия

5.1 Принципы действия лекарств

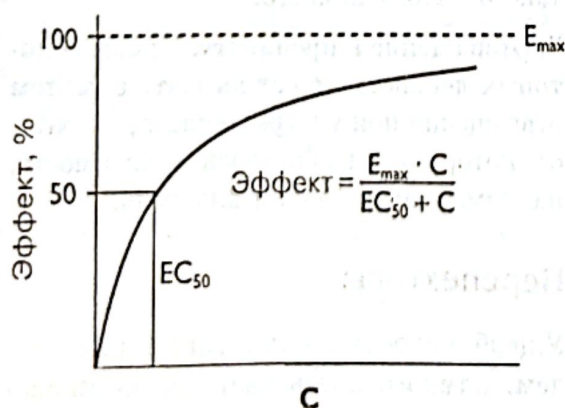
Фармакодинамика. Что лекарство делает с организмом?



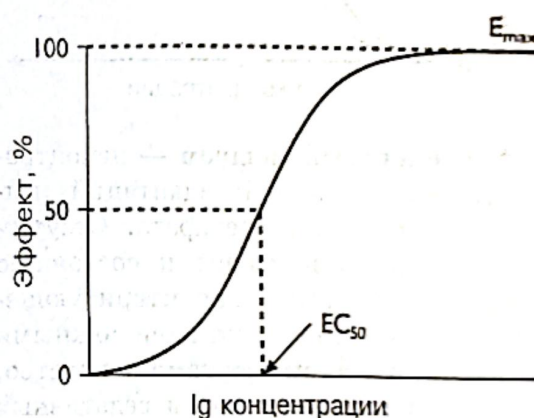
Зависимость эффекта от концентрации

Действие лекарства не может усиливаться бесконечно при увеличении его концентрации. Из этого следует, что зависимость действия лекарства от его концентрации не является линейной, а описывается кривой.

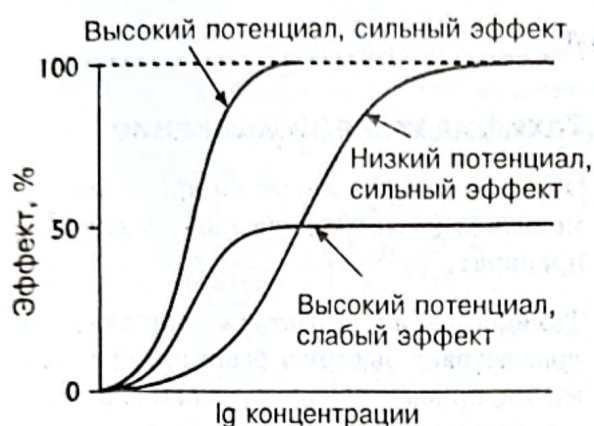
Внимание! Здесь речь идет о концентрации C , а не о C_p , поскольку имеет значение концентрации препарата в месте его действия (биофазе).



Эта кривая аналогична кривой насыщения рецепторов (и функционально связана с ней). По мере того как приближается полное насыщение рецепторов лекарством, достигается максимальный эффект (E_{max}). Концентрация, при которой наблюдается 50%-й эффект, обозначается EC_{50} (эффективная концентрация, 50%) и указывает на потенциал лекарства. Данную терминологию проще разъяснить с помощью графика, на котором по оси абсцисс отложен логарифм концентрации.



Таким образом, эффект (или эффективность) и потенциал лекарства (эффективная концентрация) — это разные понятия. Максимальный эффект обозначает крайний достижимый ответ организма, в то время как эффективная концентрация определяет дозу, при которой наблюдается конкретный ответ. Полный агонист имеет более высокую эффективность, чем частичный агонист, вне зависимости от его потенциала. Морфин (полный агонист опиатов) является лучшим анальгетиком, чем бупренорфин (частичный агонист). Однако эффективная концентрация бупренорфина ниже (обычная пероральная доза 0,2 мг), т. е. его потенциал выше, чем у морфина (10 мг).



Из формы зависимости эффекта от концентрации видно, что здесь работает закон «уменьшения эффекта».

Закон уменьшения эффекта

С	Эффект, %	Выигрыш, %
$1 \times EC_{50}$	50	50
$2 \times EC_{50}$	67	17
$3 \times EC_{50}$	75	8
$4 \times EC_{50}$	80	5
$9 \times EC_{50}$	90	10

Терапевтическое и побочное действие лекарств

Можно отдельно построить зависимости эффект — концентрация для желательного (терапевтического) и побочного (неблагоприятного) действия лекарства. К счастью, для большинства лекарств EC_{50} терапевтического эффекта значительно ниже, чем доза, при которой наступает побочный эффект, т. е. у этих препаратов высокий терапевтический индекс.

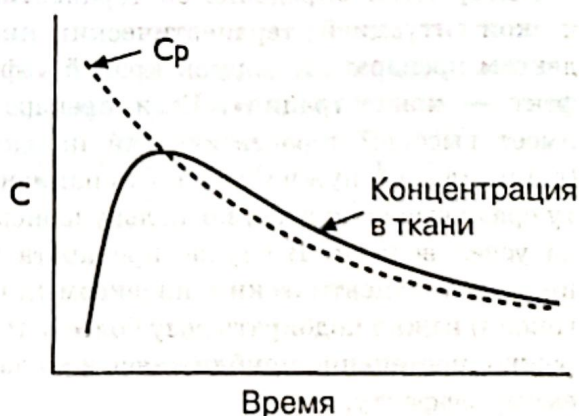


Если это так, то выбор дозы не вызывает особых затруднений. Однако некоторые препараты все же отличаются низким терапевтическим индексом (препараты, применяющиеся в противоопухолевой химиотерапии); для них граница между пользой и вредом очень тонкая.



«Зона действия» препарата

Действие некоторых лекарственных препаратов описывается центральной зоной фармакокинетического треугольника. Это означает, что их действие напрямую связано с концентрацией в плазме. Если, однако, биофазой является некоторая тканевая зона, то имеет значение концентрация препарата именно в этом периферическом участке, а вовсе не C_p .



В данном случае дозу и дозовый интервал следует подбирать для достижения желаемой концентрации в зоне действия препарата.

5.2 Прикладная фармакология



Фармакодинамический подход

Вид зависимости эффекта от концентрации довольно прост, однако существование нормальных вариаций подразумевает, что параметры $E_{\max}$ и EC_{50} у различных пациентов могут сильно различаться. Это необходимо учитывать при выборе дозы.

У некоторых людей ответ организма будет значительным уже при приеме низкой дозы, другим нужна более высокая доза. Встречаются пациенты, в организме которых адекватный ответ не достигается никогда; в таком случае возможно потребуются смена препарата.

Выбор дозы определяется терапевтической ситуацией, терапевтическим индексом препарата и формой кривой «эффект — концентрация». Если препарат имеет высокий терапевтический индекс (пенициллин), нужно назначить пациенту сразу высокую дозу, поскольку шансы на успех велики. В случае препарата с низким терапевтическим индексом (дигоксин) важно подбирать дозу более осторожно, постепенно приближаясь к желаемому эффекту.

Если проблема требует скорейшего решения, можно пойти на больший «риск», например для контроля тахикардии полезно ввести нагрузочную дозу дигоксина, даже если это может вызвать тошноту у некоторых пациентов.

Тахифилаксия/привыкание

Ответ организма может со временем изменяться (гомеостатическая реакция на препарат).

Тахифилаксия («быстрая защита») подразумевает быструю реакцию организма на прием лекарства, обычно в течение минут или часов, однако симптомы также быстро возвращаются при удалении лекарства (нитраты при стенокардии). Механизм этого явления обычно состоит в исчерпании вторичных посредников или интернализации рецепторов (рецепторы временно перестают подвергаться воздействию препарата путем переориентации внутрь клеточной мембраны, а не наружу).

Привыкание подразумевает более плавное снижение эффективности препарата, обычно на протяжении дней или недель. Это приводит к необходимости повысить дозу, например опиаты при лекарственной зависимости. Механизм этого явления обычно заключается в увеличении или уменьшении числа рецепторов или развитии противоположного физиологического ответа (удерживание воды и Na^+ сосудорасширяющими средствами). Временная кривая обратного процесса аналогична той, которая наблюдается при приступе.

Последствия прекращения приема препарата

Абстинентный синдром состоит в неконтролируемой смене физиологических адаптаций, вызванных приемом препарата. Отсутствие лекарства приводит к состоянию «недостаточности», характеризующемуся эффектами, противоположными тем, которые оказывает лекарство, например после прекращения приема β -блокаторов может иметь место гипертонический криз.

ский криз или стенокардия/инфаркт миокарда, что связано с прекращением маскировки увеличения числа β -рецепторов. Отказ от приема препарата может быть очень опасным; его следует осуществлять медленно и продуманно.

Фармакокинетический подход

Нагрузочная доза

Объем V_d определяет нагрузочную дозу. У больных эта величина часто изменяется из-за дисфункций биологических барьеров, например V_d антибиотиков увеличивается при лечении инфекций.

Поддерживающая доза

Клиренс Cl , определяющий поддерживающую дозу, может изменяться с возрастом, при заболевании, в связи с приемом другого препарата, определяться генетическими особенностями, а также аутоиндукцией или аутоингибированием ферментов. При выборе поддерживающей дозы следует учитывать различия, существующие между пациентами, а колебания клиренса у конкретного пациента следует учитывать на протяжении курса терапии.

Дозовый интервал

Период полувыведения $t_{1/2}$ — это основной фармакокинетический параметр, определяющий дозовый интервал, хотя определенную роль также играют взаимопонимание между врачом и пациентом, терапевтический индекс препарата,

место приложения активности препарата и способ приема (таблетки, медленно высвобождающийся препарат, внутривенное введение и т. д.). Для достижения наилучшего взаимопонимания между врачом и пациентом лучше использовать препараты с таким значением $t_{1/2}$, которое позволяет производить прием 1–2 раза в сутки.

План лечения

План лечения охватывает все сказанное выше, а также учитывает терапевтические цели, проведение лабораторных анализов (мониторинга) и возможность снижения дозы. План лечения следует постоянно пересматривать в связи с меняющимся состоянием пациента или началом/прекращением использования других препаратов.

Снижение дозы

При достижении некоторой терапевтической цели возможно снизить дозу до такого уровня, когда контрольные показатели начнут ухудшаться, и затем вновь медленно ее повышать. При таком подходе может быть найдена минимальная доза, при которой достигается желаемый эффект.

Представление о том, что одна и та же доза подходит для любого пациента, фармакологически неграмотно.

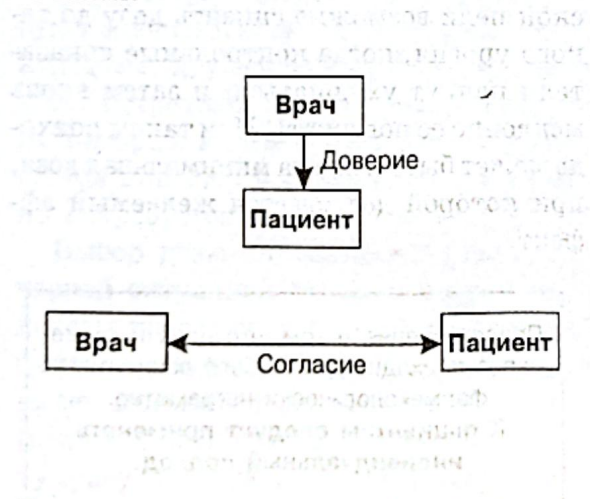
К пациентам следует применять индивидуальный подход.

5.3 Доверие пациента к медикаментозному лечению

От доверия и недоверия пациента зависит успех или неудача лечения.

Недоверие пациента, возможно, является наиболее серьезной проблемой терапии. Лишь единичные пациенты проходят полный курс терапии именно так, как предписано (все ли из нас полностью завершают курс лечения антибиотиками?). Неудача в достижении желаемого терапевтического результата в 30–50% случаев связана с отсутствием доверия.

Одна из проблем, связанных с доверием, заключается в том, как толковать этот термин. Иногда встречается термин «строгое соблюдение», но это ненамного лучше. Недавно был предложен термин «согласие», который подразумевает заключение некоего соглашения между пациентом и врачом относительно плана лечения.



Причины недоверия

- Пациент не хочет болеть.
- Пациент может не желать принимать лекарства.
- Пациент может опасаться эффектов длительной терапии (возможно неизвестных).
- Стоимость лечения.
- Неудобства, связанные с лечением.
- Сложность лечения.

Снижение внимания к пациенту со стороны врача, понимающего, что недоверия избежать все равно не удастся, вряд ли принесет положительный результат.

Укрепление доверия

1. Пациент (центральная фигура)

Важно понять, что пациент должен самоопределиваться. Нужно разработать подходящую образовательную стратегию для каждого пациента, принимая во внимание уровень понимания и потенциальные барьеры на пути укрепления доверия. Если возможно, следует использовать специальные листы назначений, листки с информацией о принимаемых пациентом лекарствах.

2. Назначение лечения

(То, о чем должен думать врач)

- Действительно ли больному нужно принимать этот препарат?
- Назначайте наименьшее возможное количество препаратов и используйте наиболее короткий курс терапии.
- Регулярно следите за ходом лечения.
- Не заменяйте без особой причины одну длительную терапию на другую.
- По возможности назначайте прием препарата 1–2 раза в сутки.
- Для пациентов, принимающих более двух препаратов, а также для пожилых или непонятливых людей составляйте графики приема.
- Если нужно корректировать дозу препарата, обеспечьте пациенту соответствующие инструкции (например, план лечения при астме).
- Не запутывайте пациента названиями препаратов, всегда используйте одни и те же названия (например, непатентованные).

3. Медицинские детали (сообщите пациенту устно и передайте в виде листка с информацией о препарате)

- Название препарата и зачем он назначен.
- Как и когда его следует принимать.
- Что делать, если пропущен прием дозы.
- Как долго принимать препарат.
- Какой эффект и когда можно ожидать.
- Возможные проблемы (побочные эффекты).
- Что делать в случае появления побочных эффектов.
- Каких продуктов питания, напитков и лекарств следует избегать.
- Где получить более подробную информацию.
- Время следующего посещения.

Обучение/помощь в укреплении доверия (см. разд. 5.5)

- Информационные листки-вкладыши к лекарственным препаратам.
- Карточки с графиками приема препаратов (листы назначений).
- Устройства для дозирования препаратов.

Как обнаружить недоверие?

- Его всегда следует ожидать!
- Открыто обсудите проблему.

- Важна степень недоверия (полное недоверие или случайно однажды пропущенный прием дозы).
- Избегайте возбуждать у пациента чувство вины — обобщите проблему и извинитесь перед пациентом.
- Возьмите вину на себя.

Как побороть недоверие?

- Обсудите положительные и отрицательные стороны приема лекарств.
- Побеседуйте (это часть пути к согласию). Например спросите пациента: «Куда Вы направитесь отсюда?»
- Заключите реалистичный договор (соглашение) с реалистичными целями, например скажите: «Поступайте, пожалуйста, таким образом, который Вам кажется наилучшим.»
- Договоритесь о следующей встрече — обсудите время, место и участников.
- Привлеките помощников — медицинскую сестру или фармацевта.

1. Осознайте важность проблемы недоверия.
2. Воспринимайте «доверие» как «согласие».
3. Приложите усилия для преодоления недоверия.

5.4 Принципы терапии

1. Точная диагностика

- Без точного диагноза все попытки лечения не имеют смысла.

2. Нужна ли медикаментозная терапия?

- Прежде всего следует преодолеть такие причины заболевания, как курение, алкоголь, ожирение, употребление жирной пищи.

3. Выбор правильного лекарства

- Найти теоретически лучшее лекарство для лечения данного заболевания.
- Насколько убедительны доказательства его действия?
- Подходит ли препарат данному пациенту? (Изучить и сопоставить профиль лекарства и профиль пациента.)

4. Правильное применение препарата

- Нужно ли использовать нагрузочную дозу?
- Следует ли начинать с низкой дозы?
- Какова обычная поддерживающая доза?
- Подходит ли выбранная доза для данного пациента? Коррекция на возраст
дисфункцию почек
дисфункцию печени
взаимодействие лекарств
- Каков оптимальный дозовый интервал?
- Каким путем вводить препарат?

5. Определение терапевтических целей

- Излечение? (антибиотики в случае инфекции)
- Ослабление симптомов? (паллиативное лечение при раке)
- Возмещение недостаточности? (инсулин при диабете)

6. Мониторинг действия лекарств

- Измерение интересующего параметра
- Побочные эффекты
- Измерение концентрации препарата

7. Длительность лечения

- Единичная доза? (суматриптан)
- Короткий курс? (антибиотики)
- Пожизненно? (противогипертензивные препараты)

8. Повысить уровень доверия пациента

- Обсудить с пациентом свойства лекарства
- Предложить простой режим приема
- Вспомогательные средства для укрепления доверия
- «Согласие»/«соглашение» с пациентом

9. Знать свойства препаратов

- Лучше правильно использовать немного препаратов, чем неправильно много препаратов.

10. Терапевтическая расчетливость

- Использовать по возможности наименьшее количество препаратов в наименьших дозах и наиболее короткими курсами

11. Контролировать ход лечения

- Во время очередных консультаций
- При направлении в больницу
- При назначении нового препарата
- При любом нежелательном явлении

12. Избегать лишних назначений

- Антибиотики при вирусной инфекции
- Антидепрессанты в нормальных жизненных ситуациях
- Успокоительные препараты при случайных нарушениях сна
- Витамины при нормальном питании

13. Не бояться необходимых назначений

- Наркотики (из-за страха привыкания)
- Антидепрессанты (страх назвать болезнь своим именем)
- Аминогликозиды (боязнь токсичности)

14. Точность назначений

- Четкость
- Краткость
- Правильность
- Полнота

Основные элементы правильного назначения

Назначение (рецепт) — это письменное сообщение. Жизненно важно, чтобы передаваемая с его помощью информация

была точной, однозначной и полной. Если возможны малейшие сомнения, следует все детали писать полностью. Должны быть четко указаны имя и координаты лица, выписавшего рецепт.

Имя и регистрационный номер врача

Адрес

Номер телефона

Имя пациента

Адрес пациента

Дата рождения (желательно)

Дата

Назначение: Название препарата (желательно непатентованное и ЗАГЛАВНЫМИ БУКВАМИ), доза и концентрация

Указания по способу приема

Количество (для продажи)

Особые указания

Повторное использование рецепта

Подпись врача

Имя врача

Врач такой-то, № лицензии

Адрес больницы/поликлиники

Номер телефона больницы/поликлиники

ФИО пациента

Указать адрес пациента

Указать дату рождения пациента

Указать дату выписки рецепта

AMOXYPILLIN таблетки 250 мг

Принимать t.d.s. p.o. во время еды

15

Принимать до окончания курса лечения

Нет

Место подписи

Указать имя врача ЗАГЛАВНЫМИ БУКВАМИ

5.5 Пациент и лекарства

Побеседуйте с пациентом
о лекарствах.

Доверие пациента и результаты терапии могут значительно выиграть от внимания, которое специалист и пациент уделяют обсуждению препаратов.

История взаимоотношений пациента с лекарственными препаратами. О чем следует спросить пациента?

1. Какие препараты принимает в настоящее время?
2. Как долго принимает?
3. Какие дозы и с какой частотой?
4. Помогают ли препараты?
5. Есть ли побочные эффекты?
6. Какие препараты принимал ранее в аналогичных ситуациях?
7. Почему прекратил прием?
8. Принимает ли другие лекарства?
регулярно?
время от времени?
ни о чем не забыли? (например, оральные контрацептивы?)
лекарства, отпускаемые без рецепта?
травы и другие альтернативные средства?
9. Наблюдалась ли аллергия или непереносимость лекарств?
10. Отношение к алкоголю, курению, запрещенным препаратам?

Обучение пациента. О чем следует сказать пациенту?

1. Название препарата.
2. Зачем его принимать.
3. Как и когда принимать.
4. Как долго следует принимать препарат.
5. Когда и какие положительные эффекты можно ожидать.
6. Возможные проблемы, и как с ними бороться.
7. Каких пищевых продуктов, напитков и других лекарств (в том числе и отпускаемых без рецепта) следует избегать.

8. Что делать, если пропущен прием дозы.
9. Где получить более подробную информацию.
10. Время следующего посещения.

Назначения при выписке пациента. Как упростить жизнь пациенту?

Информация, которая должна быть предоставлена пациенту при выписке из больницы или в конце амбулаторного лечения.

1. Изменения в режиме приема препаратов.
2. Любые необходимые изменения дозы (например, снижение дозы кортикостероидов).
3. Четкий рецепт (помогает фармацевту, но косвенно и пациенту). Итак, надо:
четко
кратко
полно
заглавными буквами
имя и координаты врача
4. График приема препаратов.
5. Устройство для дозирования препаратов.
6. Листок с информацией о лекарстве.

Карточка приема препаратов (лист назначений)

Карточка с графиком приема препаратов (лист назначений) — это полезная памятка для пациента относительно приема лекарств: какие, когда и почему. Особенно эти карточки полезны для пациентов, принимающих несколько различных препаратов, для пожилых людей. Пациенту всегда следует иметь эти карточки при себе и уж обязательно при визите к врачу, общении с медицинскими сестрами и направлении в больницу.

Карточка приема препаратов может содержать следующую информацию:

- Имя пациента.
- Наличие аллергии.
- Имя врача.

- Название лекарства.
- Форма и концентрация препарата.
- Доза и время приема (завтрак, обед, ужин).
- Направленность препарата.
- Особые указания.

Устройство для дозирования препаратов

Коробочки, в которых лекарства размещены в соответствующих ячейках, помогают пациенту при приеме препарата. Например, все лекарства, принимаемые во время завтрака, помещены в одну ячейку. Это особенно удобно пациентам, принимающим несколько лекарств, тем, кто может забыть принять препарат или тем, кому трудно открывать пузырек (пациенты с артритом).

Листок с информацией о лекарстве

В настоящее время очень поощряется тенденция снабжать пациентов доступно изложенной письменной информацией отно-

сительно принимаемых ими препаратов. Листок с подобной информацией пациент может взять себе и сверяться с ним в любое время. Это удобно, поскольку пациент не в состоянии запомнить всю полученную информацию во время выписки или на консультации. Информация должна быть максимально простой, чтобы ее мог прочесть 10-летний ребенок. Лучше всего, если эти памятки составлены персоналом больницы (поликлиники), причем следует уделять внимание как стилю изложения, так и простоте.

Информация на таком листке может быть следующей:

- Название препарата (непатентованное и торговое).
- Зачем его нужно принимать?
- Как его следует принимать? (во время еды, с водой и т. д.).
- Что делать, если пропущена доза?
- Можно ли принимать другие препараты (в том числе травы и лекарства, отпускаемые без рецепта)?
- Побочные эффекты и способы борьбы с ними.
- Другая информация.

5.6 Профиль лекарства

Каждое лекарство имеет свой профиль, который должен рассматриваться в соответствии с профилем пациента при назначении препарата.

В профиле препарата отражают следующие основные моменты:

Название препарата (непатентованное)
Класс/терапевтическая категория . . .
Действие
Фармакокинетика
Факторы, влияющие на фармакокинетическое поведение препарата.
Показания к применению (зарегистрированные и незарегистрированные)
Противопоказания/меры предосторожности.
Побочное действие.
Взаимодействие с другими препаратами
Дозировка
Мониторинг.
Передозировка (симптомы, признаки, лечение) . .

Создание профиля лекарства по данному образцу полезно как для передачи информации о препарате, так и в целях обучения.

Большинство современных информационных источников точно следуют единому образцу в формулировке информации о препаратах (см. разд. 5.9).

На следующей странице представлен профиль конкретного препарата.

ФЛУОКСЕТИН(Прозак, ProsacTM, LovanTM)

Класс:	Селективный ингибитор обратного захвата серотонина
Действие:	основное — антидепрессант побочное — ингибирует обратный захват 5-НТ в синапсах\
Фармакокинетика	Усвояемость при приеме внутрь: >0,6 (первичное прохождение) Vd: 2450 л/70 кг (770 — 3290) РВ: 0,94, t _{1/2} : 53 ч (12-94) (6,4±2,5 сут — норфлуоксетин) fu: < 0,03, Cl: 40 л/ч/70 кг (11 — 69) Метаболизм: CYP2D6, 3A4 ФЛУОКСЕТИН → НОРФЛУОКСЕТИН → НЕАКТИВНЫЕ МЕТАБОЛИТЫ CYP2D6 (активен) CYP3A4
Факторы, влияющие на фармакокинетику	Заболевания печени: ↓ Cl при циррозе Генетические особенности: подвержен влиянию полиморфизма CYP2D6 (медленный метаболизм у 5-10% белого населения, 1-3% азиатского населения)
Показания (*зарегистрировано)	депрессия*, навязчивые состояния*, булимия*, ?состояние паники, предменструальное состояние
Противопоказания/меры предосторожности	Ингибиторы MAO, ↓ дозы при заболеваниях печени Беременность: FDA — категория В (Испытания на животных не показали наличия риска, но не было проведено контролируемых испытаний на людях; или исследования на животных показали наличие риска, а контролируемые испытания на женщинах в 1-м триместре этого не подтвердили + нет доказательств риска в последующих триместрах; в 1-м триместре — ↑ спонтанные выкидыши; в 3-м триместре — перинатальные осложнения) При лактации: % материнской дозы (при коррекции на массу тела): 6-13% (с учетом норфлуоксетина и флуоксетина)
Побочное действие	>10%: ЦНС — головная боль, нервозность, нарушение сна, сонливость; ЖКТ — тошнота, диарея, сухость во рту. 1-10%: ЦНС — беспокойство, головокружение, усталость, седация. Лабораторные показатели: СНСАГ, гипогликемия, гипонатриемия; ЖКТ — анорексия, диспепсия, запор; прочее — потоотделение, сыпь, зуд, тремор, сексуальные дисфункции, потеря массы тела. < 1%: Прочее — экстрапирамидные реакции, анафилактические реакции, аллергические реакции, нарушение зрения, суицидальные наклонности.
Взаимодействие с другими препаратами	Множественные взаимодействия Фармакокинетика: ингибирование CYP2D6: ↑ Ср диазепам, липофильных β-блокаторов, антипсихотических препаратов; ингибирование CYP2C9: ↑ Ср варфарина. Внимание! Также антитромбоцитное действие — ↑ кровотечение; также ингибирует CYP3A3/4 тем самым ↑ Ср терфенадина, цисаприда и др. Фармакодинамика: Серотониновый синдром с другими агентами, повышающими концентрацию 5-НТ (ингибиторы MAO, ТЦА, литий, предшественники 5-НТ, зверобой).
Дозировка	20-80 мг/сут. Выше при булимии?
Мониторинг	Побочные реакции, Na ⁺ в сыворотке
Передозировка	Признаки/симптомы: потенциально опасен при передозировках — серотониновый синдром, особенно в сочетании с другими агентами, повышающими концентрацию 5-НТ (см. выше). Лечение: поддерживающая терапия

5.7 Доказательная медицина

Следует обоснованно и разумно использовать медицинские данные при принятии решений относительно лечения конкретного пациента.

[Sackett et al., *Evidence-Based Medicine*, New York, NY: Churchill Livingstone, 1997]

Специалисты в области здравоохранения все больше надежд связывают с введением в практику доказательной медицины. В то же время возрастающий объем и сложность информации, а также временные ограничения усложняют этот процесс. Кроме того, возможны разные степени доказательности (как в уголовном праве). Истину определить трудно.

Доказательная медицина — это полезная и притягательная концепция, которая сама становится почти индустрией (например, деятельность международной некоммерческой организации Cochrane collaboration). При правильном использовании этот подход может стать важным руководством для лечения пациента; при неправильном использовании он сближается с религией и лишь сбивает с пути.

Важно сохранять здоровый скептицизм не только в отношении доказательности как таковой, но и относительно самой доктрины доказательной медицины.

Проведение научного доказательства

1. Идентифицировать специфическую клиническую проблему
2. Получить всю доступную информацию
3. Распределить данные в соответствии с силой их доказательности
4. Использовать наилучшие данные для формулировки клинических рекомендаций

Сила доказательности

(в порядке убывания)

- I. Рандомизированные контролируемые испытания (РКИ)
- II. Контролируемые испытания без рандомизации
- III. Когортные, перекрестно-секционные, ретроспективные испытания (случай-контроль)
- IV. Неконтролируемые испытания
- V. Описательные исследования/оценки

На самом деле, научные основы понятий часто противоречивы или вовсе отсутствуют. Подход, основанный на доказательной медицине, должен признать этот факт и стимулировать использование всей доступной информации. Даже если не было проведено надежных РКИ, которые могли бы ответить на конкретный вопрос, это не оправдывает пренебрежительного отношения к другой существующей информации.

Рандомизированные контролируемые испытания (РКИ). Такие испытания, даже если они далеки от совершенства, все равно остаются «золотым стандартом» в медицине.

Основные черты:

- Унифицированный подбор пациентов: строгие критерии отбора, максимально повышающие вероятность различить эффект и фоновые колебания.
- Рандомизация: в экспериментальных (тестируемый препарат) и контрольных группах (плацебо или активный препарат сравнения).
- Слепые испытания: обычно «двойные слепые», что означает, что ни пациент, ни наблюдатель не знают, к какой группе относится пациент.

Проблемы:

- Невозможность обобщения: строгость отбора пациентов приводит к тому, что результаты испытаний не обязательно применимы к другим людям.
- Искусственная клиническая атмосфера: за пациентами наблюдают исследователи с очень сильной мотивацией, не знающие, какой именно препарат принимают пациенты, и не имеющие возможности корректировать лечение.
- Истинно слепые испытания редко возможны: как пациент, так и наблюдатель распознают действие лекарства, например по снижению частоты пульса при приеме β -блокаторов.

Метаанализ — это сложная статистическая обработка данных, позволяющая обобщить результаты многочисленных сходных клинических испытаний для повышения статистической достоверности. Данный метод анализа имеет собственные проблемы, в том числе сложность обобщения результатов, полученных при использовании различной методологии, субъективность выборки результатов испытаний, а также необъективность, связанную с тем, что результаты неудачных испытаний вряд ли публикуются, что повышает кажущуюся вероятность общей положительной статистики.

Контролируемые испытания без рандомизации. Эти испытания напоминают РКИ, однако подбор пациентов в данном случае не случайный, например пациент с дополнительными заболеваниями может быть включен в соответствующую группу. Таким образом, результаты такого испытания менее доказательны, чем результаты РКИ.

Когортные испытания. В таких испытаниях наблюдают за пациентами во времени, от начала какого-либо воздействия (приема препарата или действия фактора риска) до конечной точки испытаний. Суть когортного испытания — выявить отличия в группах пациентов, подверг-

шихся и не подвергшихся данному воздействию. Этот метод длителен и дорог.

Метод случай-контроль. Отслеживают путь пациента назад — от конечной точки испытаний к моменту начала. Группы пациентов, у которых есть данное заболевание или его нет, исследуют в ретроспективе, пытаясь определить, сыграл ли свою роль предполагаемый фактор риска. Эти испытания более эффективны, чем когортные испытания, однако сложность заключается в выборе по-настоящему эквивалентной контрольной группы.

Перекрестно-секционные испытания. Это «мгновенный снимок» распространения того или иного состояния и воздействия тестируемого агента в конкретный момент времени. Такие исследования проводить проще.

Описательные исследования характеризуют лишь конкретные заболевания. Если такие исследования приводят к формулировке гипотезы, то для выявления причинных закономерностей могут быть предприняты более строгие испытания.

Статистический анализ. Доверительный интервал (часто, но не обязательно, устанавливается в пределах 95%) измерений в тестируемой и контрольной группе позволяет определить точность и вероятность результатов. Доверительные интервалы предпочтительнее p -значений, которые определяют вероятность того, что наблюдаемая разница между выборками лишь случайна.

Давайте согласимся, что хорошая клиническая медицина всегда будет сочетать искусство с наукой: неопределенность с теорией вероятности. Однако позвольте надеяться, что перевес будет все же на стороне науки там, где удастся получить доказательства.

Уильям Ослер

5.8 Фармакоэкономика

Фармакоэкономика направлена на получение максимальной прибыли от продажи лекарств.

Ресурсы здравоохранения не являются неисчерпаемыми, и фармакоэкономика помогает делать необходимые ассигнования. Таким образом, фармакоэкономика — это не учение о снижении стоимости лекарств.

Наука фармакоэкономика далека от совершенства, в ней много неопределенностей. Это выражается в существовании различных точек зрения (перспектив), необъективности и уровне компетенции аналитиков, различии применяемых методов анализа, субъективности оценок. Это отсутствие строгости приводит к потенциальной возможности неправильного использования компонентов процесса и его результатов.

Перспективы

Фармакоэкономический анализ может быть предпринят для выяснения следующих перспектив:

- общества
- пациента
- поставщика
- фармацевтической компании

Наиболее широкая перспектива, а следовательно, наиболее важная — это выигрыш общества в целом. Хорошо видно, что остальные перспективы вполне могут быть необъективными.

Методы анализа, применяемые в фармакоэкономике

Минимизация затрат. Этот подход можно применять в том случае, когда альтернативные виды терапии, отличающи-

еся по стоимости, приводят к сходному подтвержденному результату. Мерой качества здесь являются затраты — лучшим способом лечения будет считаться наиболее дешевый.

Затраты/эффективность. Этот метод применим, если альтернативные виды терапии отличаются по клинической эффективности по одному показателю, а также по стоимости. Большая эффективность сопоставляется с более высокими затратами. Мерой является отношение затраты/эффективность, например стоимость одной спасенной жизни.

Затраты/полезность. Этот подход похож на метод оценки отношения затраты/эффективность, однако здесь рассматриваются альтернативные методы терапии, приводящие к нескольким различающимся результатам (эффективность, заболеваемость, смертность). Каждый результат может быть взвешен с точки зрения выгоды пациента. Суммарной мерой эффективности является параметр продолжительности и качества жизни. Финансовая сторона учитывается отношением затраты/продолжительность и качество жизни.

Затраты/выгода. Этот подход учитывает прибыль в денежном выражении и затраты (стоимость). Мерой является отношение прибыль/затраты.

Какой метод анализа лучше?

Наиболее универсальным является отношение затраты/полезность. Однако для его определения требуется больше информации, делается больше допущений и вносится больше субъективизма. Поэтому даже хорошие исходные данные могут привести к неправильному результату: что посеешь — то и пожнешь!

О каких затратах идет речь?

Затраты могут быть прямыми, косвенными или нематериальными.

- **Прямые затраты** включают реальную стоимость препаратов и все, что связано с их введением: диагностические тесты, мониторинг, преодоление побочных эффектов.

- **Косвенные затраты** учитывают пропущенные из-за болезни дни работы (учебы) или потерю возможности работать, например из-за артрита.

- **Нематериальные затраты** включают такие трудно оцениваемые факторы, как боль и страдания людей.

Понятно, что многие из этих затрат очень трудно точно рассчитать.

Как осуществляется фармакоэкономический анализ?

Существует множество моделей, по большей части компьютерных, среди кото-

рых можно назвать дерево альтернатив, диаграммы Маркова и другие сложные алгоритмы, которых лично я не понимаю. Это специальный инструмент, с которым работают эксперты.

Как справиться с неопределенностью?

Это можно сделать с помощью метода, называемого анализом чувствительности. Изменяют значения параметров модели и смотрят, как это влияет на конечный результат. Такой подход позволяет выявить несущественные параметры и пренебречь ими.

Пока основные данные, допущения, неопределенности и субъективность подхода не будут оговорены с очень высокой точностью, к результатам фармакоэкономических исследований следует относиться крайне осторожно.

На что важно обращать внимание при оценке результатов фармакоэкономического анализа?

1. Четко ли сформулирована задача?
2. Четко ли определены альтернативные терапевтические методы?
3. Понятна и оправдана ли перспектива, выбранная аналитиком?
4. Правильно ли выбран метод анализа?
5. Все ли возможные результаты идентифицированы и оценены?
6. Все ли затраты идентифицированы и оценены?
7. Проведен ли анализ чувствительности?
8. Все ли допущения четко сформулированы?
9. Являются ли полученные результаты четкими и беспристрастными?
10. Обоснованы ли выводы?

5.9 Источники информации о лекарственных препаратах

Доступность полной информации о лекарственном препарате является основой правильного назначения.

В идеале информация о препарате должна быть доступна именно в нужный момент, т. е. в момент назначения лечения.

Можно выделить три уровня источников информации для специалистов-медиков:

1. К постоянно доступной информации (в портативном виде, на рабочем столе) относятся местные руководства, списки предпочтительных препаратов, своды правил, справочники по лекарственным препаратам и компьютерная база данных. Пользуясь этими источниками, можно составить при назначении лечения профиль препарата:

- механизм действия
- фармакокинетика
- факторы, влияющие на фармакокинетику
- показания к применению
- противопоказания/меры предосторожности
- побочные эффекты
- взаимодействия
- дозы
- мониторинг
- передозировка

Некоторые полезные источники:

- *British National Formulary* (2001). British Medical Association and Royal Pharmaceutical Association of Great Britain.
- *Australian Medicines Handbook* 2nd ed. (2002). Australian Medical Handbook Pty Ltd, P.O. Box 240, Rundle Mall, Adelaide, South Australia.
- *Drug Information Handbook*, Lacy, C.F., Armstrong, L.L., Goldman, M.P., and Lance, L.L. 9th ed. (2001-2002). Lexicomp Inc., Hudson, Cleveland.

- Epocrates (Palm OS) www.epocrates.com
- Drdrugs (Win CE) www.skyscape.com

2. Легко доступные источники (в отделениях больниц, больничных библиотеках, диспансерах) содержат подробные сведения, также относящиеся к профилю лекарственных препаратов. К их числу относятся большие компьютерные базы данных с доступом в основные библиотеки мировой медицинской литературы, рекомендации доказательной медицины. Некоторые полезные источники:

- *Martindale — The Complete Drug Reference* 33rd ed. (2002). Pharmaceutical Press, London.
- *American Hospital Formulary Service (AHFS)* (2002). AHFS, Washington.
- *Drug Interactions*, Stockley, I.H. 5th ed. (1999). Pharmaceutical Press, London.
- Drugdex System, Micromedex 2002 Healthcare Series, Computer Program.
- Medline CD-ROM, 1966-2003.
- Embase CD-ROM, 1988-2003.

3. Библиотеки и фармацевтическая информационная служба предоставляют специализированные тексты, содержащие специфическую детальную информацию по всем областям медицины (прием лекарств при беременности и лактации, взаимодействие лекарственных препаратов, побочное действие лекарств).

Некоторые полезные источники:

- *Therapeutic Drugs*, Dollery, C. 2nd ed. (1999). Churchill Livingstone, Edinburgh.
- *Goodman and Gilman's — The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10th ed. (2002) (ed. Hardman et al.) McGraw Hill, New York.
- *Avery's Drug Treatment*, 4th ed. (1997). Adis International, Auckland.
- *Davies's Textbook of Adverse Drug Reactions*, 5th ed. (1998). Chapman & Hall, London.

- *Meyer's Side Effects of Drugs*, 14th ed. (2000). Elsevier, Amsterdam.
- *Drugs and Human Lactation*, Bennett, P.N., 2nd ed. (1996). Elsevier, Oxford.
- *Drugs in Pregnancy and Lactation*, Briggs, G.G., 5th ed. (1998). Williams & Wilkins, Baltimore.

Основные вопросы, поступающие в фармацевтические информационные службы

Анализ базы данных нашей собственной информационной службы показал, что все

поступающие вопросы можно разделить на несколько категорий.

Категория	Количество вопросов, %
Побочное действие	21
Противопоказания/меры предосторожности	20
Взаимодействия лекарственных препаратов	19
Способ приема/доза	13
Выбор препарата	7
Другое	20

6 Приложения

6.1 Основные формулы

Объем распределения V_d

$$Ab = V_d \times C_p \text{ или } V_d = \frac{Ab}{C_p}$$

Нагрузочная доза LD

$$LD = V_d \times C_{p_{\text{ЖЕЛАЕМОЕ}}}$$

Клиренс Cl (RE — скорость выведения препарата)

$$RE = Cl \times C_p \text{ или } Cl = \frac{RE}{C_p}$$

$$\text{Поддерживающая доза} = Cl \times C_p$$

$$Cl = F \times \frac{\text{Доза}}{AUC}$$

Период полувыведения $t_{1/2}$

$$t_{1/2} = \frac{0,693V_d}{Cl}$$

Усвояемость при пероральном приеме F

$$F = \frac{AUC_{PO}}{AUC_{IV}}$$

Клиренс креатина Cl_{Cr}

$$Cl_{Cr} (\text{мл/с}) = \frac{(140 - \text{возраст } t) \times \text{вес (кг)}}{50000 \times [Cr]}$$

*умножить на 0,85 для женщин

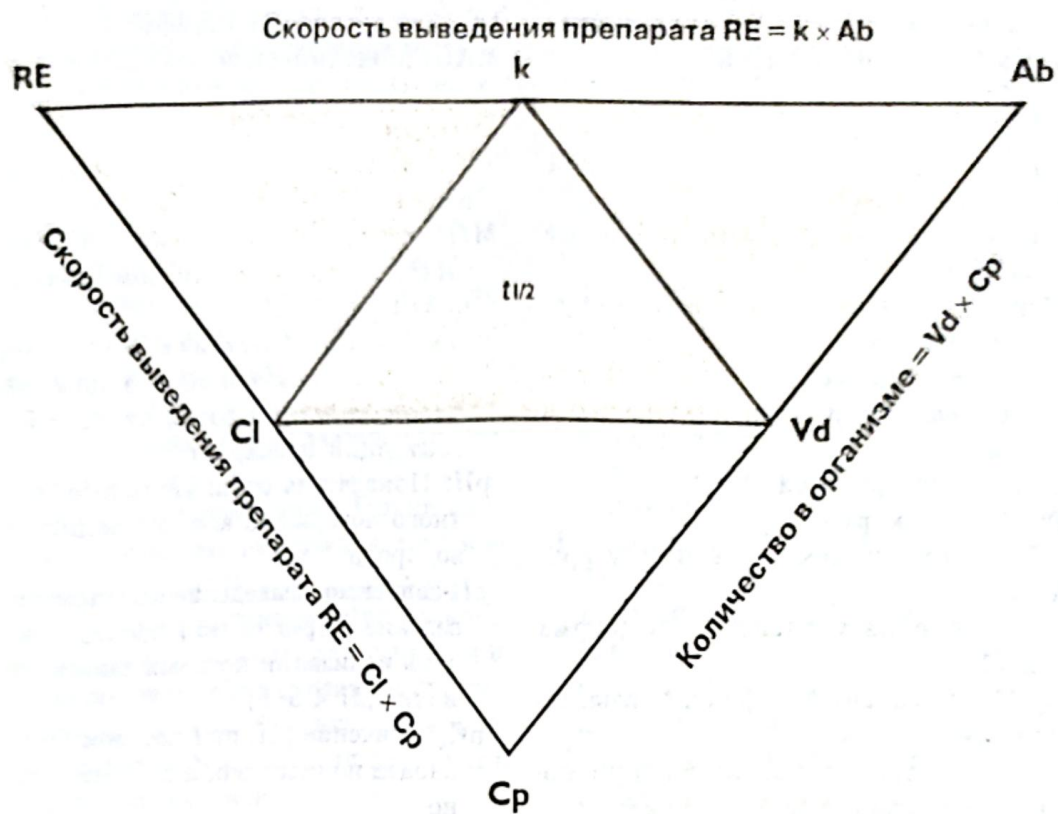
Коррекция дозы при почечной недостаточности

$$\frac{DR_{\text{ПАЦИЕНТ}}}{DR_{\text{НОРМА}}} = \frac{Cl_{Cr \text{ ПАЦИЕНТ}}}{Cl_{Cr \text{ НОРМА}}}$$

Коррекция дозы при почечной недостаточности и при $f_u < 1$

$$\frac{DR_{\text{ПАЦИЕНТ}}}{DR_{\text{НОРМА}}} = (1 - f_u) + f_u \times \left(\frac{Cl_{Cr \text{ ПАЦИЕНТ}}}{Cl_{Cr \text{ НОРМА}}} \right)$$

6.2 Фармакокинетический треугольник



6.3 Словарь терминов и использованные сокращения

- Ab: Количество препарата в организме
- AUC: Площадь под кривой, описывающей зависимость концентрации препарата в плазме от времени
- C_{MAX} : Максимальная концентрация
- C_p : Концентрация препарата в плазме
- C_{p0} : Концентрация в плазме в нулевой момент времени
- C_{pt} : Концентрация в плазме в момент времени t
- Cl: Клиренс — объем плазмы, освобождаемый от препарата в единицу времени; константа, связывающая скорость выведения препарата и его концентрацию в плазме
- Cl_{Cr} : Клиренс креатина
- CYP: Цитохром р450
- DR: Доза, принимаемая в единицу времени
- e: Основание натурального логарифма (= 2,7183)
- E_{MAX} : Максимальный эффект, оказываемый препаратом
- EC_{50} : Концентрация препарата, при которой достигается 50% эффект
- F: Усвояемость при пероральном приеме
- f_u : Фракция препарата, выводящаяся через почки в неизмененном виде
- 5-HT: 5-Гидрокситриптамин (серотонин)
- INR: Международный нормализованный коэффициент — индекс статуса протромбина
- k: Константа скорости выведения препарата — количество препарата, выводящееся в единицу времени; применима к реакциям первого порядка (т. е. для большинства лекарств)
- K_M : Константа Михаэлиса — концентрация, при которой скорость реакции равна половине максимальной скорости V_{MAX}
- LD: Нагрузочная доза — доза, необходимая для максимально быстрого достижения требуемой концентрации препарата в плазме
- In: Натуральный логарифм
- MAO: Моноаминоксидаза
- MEC: Минимальная эффективная концентрация
- MTS: Минимальная токсическая концентрация
- М/Р отношение: Отношение концентрации препарата в грудном молоке и плазме
- РВ: Степень связывания с белком; часть препарата, связанного с белком, обычно выражается в долях от общей концентрации препарата
- pH: Показатель отрицательного десятичного логарифма концентрации ионов водорода
- pH-зависимое выведение препаратов: Выведение (через почки) препаратов, степень ионизации которых зависит от pH мочи (pH 4.5–8)
- pK_a : Значение pH, при котором 50% препарата ионизовано, а 50% неионизовано
- RE: Скорость выведения препарата
- ss: Равновесное (стационарное) состояние
- T_{MAX} : Время, необходимое для достижения максимальной концентрации
- $t_{1/2}$: Период полувыведения — время, за которое концентрация препарата в плазме (или количество препарата в организме) сокращается вдвое
- V_{MAX} : Максимальная скорость химической реакции
- Vd: Объем распределения — гипотетический объем, необходимый для равномерного распределения препарата в концентрации, равной его концентрации в плазме; коэффициент пропорциональности между концентрацией препарата в плазме (C_p) и количеством лекарства в организме (Ab)

АПФ: Ангиотензинпревращающий фермент

Биофаза: Место действия препарата, его непосредственная среда

Доверие: В медикаментозной терапии под доверием понимают способность пациента точно следовать полному курсу предписанной терапии

Дозовый интервал: Промежуток времени между приемами препарата

Зависимое от скорости кровотока выведение: Выведение препаратов с высоким клиренсом осуществляется настолько быстро, что зависит от скорости доставки препарата к тому органу, через который это вещество будет выводиться, следовательно, зависит от скорости кровотока

Клиническая фармакология: Принципы, лежащие в основе назначения лекарственных препаратов

Метаболизм с насыщением: Метаболизм, при котором концентрация препарата в организме нелинейно связана с принимаемой дозой, что объясняется сменой порядка реакции выведения препарата с первого на нулевой

НДЛ: Неблагоприятное действие лекарств — любое вредное действие лекарственного препарата, принимаемого для профилактики, диагностики или лечения заболеваний человека

НПВП: Нестероидные противовоспалительные препараты

Нулевой порядок: В фармакокинетике под реакцией нулевого порядка понимают выведение препарата, скорость которого не зависит от концентрации препарата (зависит от концентрации в нулевой степени $C_{p0} = 1$), например в случае этанола

НЯЛ: Нежелательное явление, связанное с приемом лекарств — любое реальное или потенциально возможное неблагоприятное событие, связанное с использованием медицинских препаратов

Первичное прохождение: Метаболизм, осуществляемый между пищеварительным трактом и большим кругом кровообращения при первом прохождении препарата через систему воротной вены и печень в нижнюю полую вену

Первый порядок: В фармакокинетике под реакцией первого порядка понимают выведение препарата, скорость которого линейно зависит от концентрации препарата (от концентрации в первой степени, $C_p = C_p^1$), что наблюдается для большинства лекарств

Потенциал препарата определяется эффективной концентрацией препарата, т. е. концентрацией, при которой наблюдается следующая зависимость: чем ниже концентрация, тем выше потенциал

Привыкание: Постепенное снижение эффективности препарата, обычно на протяжении дней или недель, как следствие адаптационной реакции (часто вызвано увеличением или уменьшением числа рецепторов)

Пролекарство (предшественник лекарства): Препарат, который активен не сам, а активен его метаболит

Реакции метаболизма второго типа: Реакции конъюгации, в том числе с глюкуроновой кислотой (наиболее часто), ацетилирование, сульфатация и метилирование

Реакции метаболизма первого типа: Простые химические изменения молекул чаще всего путем окисления, а также восстановления или гидролиза; обычно протекают с участием цитохрома р450

РКИ: Рандомизированные контролируемые испытания

СЛР: Сердечно-легочная реанимация

Снижение дозы препарата после достижения эффекта; имеет целью определение минимальной дозы, оказывающей желаемый эффект

СНСАГ: Синдром нарушения секреции антидиуретического гормона

Согласие: В медикаментозной терапии под этим понимают соглашение между пациентом и врачом на проведение медикаментозного лечения; это новый и менее авторитарный термин, заменяющий термин «доверие»

Тахифилаксия: Быстрое снижение реакции на препарат, обычно на протяжении минут или часов

Терапевтический индекс: Отношение токсической концентрации и эффективности препарата

Терапевтический интервал: Интервал концентраций, при которых у большинства пациентов может проявляться действие препарата без чрезмерного токсического эффекта

ТЛМ: Терапевтический лекарственный мониторинг — мониторинг концентрации препарата в жидкостях организма, обычно в плазме, для терапевтических целей

Терапия: Процесс медицинского лечения

Тератогенность: Способность препарата спровоцировать порок развития плода

ТЦА: Трициклические антидепрессанты

Фармакодинамика: Исследование действия и механизма действия лекарства, т. е. ответ на вопрос: «Чем лекарство является для организма?»

Фармакокинетика: Исследование передвижения лекарства внутри организма, его поступление в организм и выведение, т. е. ответ на вопрос: «Что организм делает с лекарством?»

6.4 Вопросы и задания

Ответы см. в разд. 6.5.

1 Фармакокинетика

Пациенту внутривенно в течение 5 мин вводят цефазолин, 1000 мг, в 12 ч дня. Концентрации, измеренные в определенные моменты времени, представлены в таблице.

Время, ч	Концентрация, мг/л
12:30	76
13:00	58
14:00	46
16:00	22
18:00	12

1. Постройте график зависимости в полуподлогарифмической шкале.
2. Рассчитайте объем V_d .
3. Рассчитайте $t_{1/2}$.
4. Определите AUC.
5. Определите Cl.

2 Нагрузочная и поддерживающая доза

Вы назначаете теофиллин 28-летнему человеку с массой тела 50 кг, страдающему астмой. Нужно, чтобы концентрация препарата в плазме составила 15 мг/л.

1. Определите нагрузочную дозу.
2. Определите поддерживающую дозу.

Примите, что

- $V_d = 0,5$ л/кг.
- $Cl = 0,04$ л/ч/кг.

3 Выбор дозы при нарушении метаболизма

У курильщиков метаболизм теофиллина индуцирован почти на 100%. У некурящих людей средняя поддерживающая

доза, необходимая для достижения концентрации $C_p = 10$ мг/л, составляет 500 мг теофиллина/сут.

Какой должна быть поддерживающая доза для курильщика, если нужно достичь концентрации $C_p = 15$ мг/л?

4 Кинетика с насыщением

Студент-медик V курса с массой тела 70 кг выпивает восемь 100-мл стаканов вина за час (ох, нехорошо!). Сколько времени должно пройти от начала приема алкоголя до того момента, когда студенту будет «безопасно» садиться за руль автомобиля?

Примите, что

- C_p алкоголя понижается со скоростью 15 мг в 100 мл за 1 ч.
- В 100 мл вина содержится 12,5 г спирта.
- Предельный уровень алкоголя для вождения автомобиля 80 мг/100 мл.

5 Выбор дозы при почечной недостаточности

Какой должна быть поддерживающая доза дигоксина для 70-летнего мужчины с массой тела 70 кг с уровнем сывороточного креатина 0,13 ммоль/л для поддержания концентрации дигоксина 1 мкг/л?

Примите, что

- Весь дигоксин выводится через почки
- В норме $CrCl = 1,5$ мл/с
- Доза при нормальной работе почек составляет 0,25 мг/сут.

6 Выбор дозы для пожилых людей

Какая доза хинаприла нужна 80-летней женщине с массой тела 60 кг при концентрации сывороточного креатина 0,10 ммоль/л?

Примите, что

- f_u хинаприлата (активный метаболит хинаприла) = 0,8.
- Обычная доза при нормальной работе почек 20 мг/сут.
- Выпускаются таблетки по 5, 10 и 20 мг.

7 Выбор дозы для детей

Какой должна быть поддерживающая доза лекарства для ребенка с массой тела 15 кг, если аналогичная доза для взрослого с массой тела 70 кг составляет 100 мг/сут?

8 Прием лекарств при лактации

Женщина с массой тела 67 кг, принимающая 100 мг/сут препарата X, кормит грудью ребенка с массой тела 6,7 кг. Для матери $C_{p_{ss}} = 1$ мг/л.

1) Определите, какую дозу препарата получает ребенок?

2) Совместимо ли это с кормлением грудью?

Примите, что

- Для препарата X $M/P = 1$.
- Ребенок ежедневно потребляет молока 150 мл/кг.

9 Взаимодействие лекарств и продуктов питания

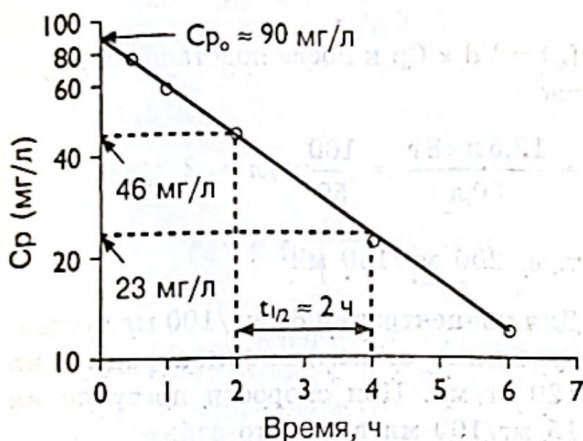
Симвастатин всасывается на 100%, однако только 5% попадает в системный кровоток, поскольку препарат подвержен активному метаболизму первичного прохождения. Грейпфрутовый сок полностью ингибирует первичное прохождение путем взаимодействия с CYP3A4.

На сколько повысится значение AUC, если симвастатин и грейпфрутовый сок принимать одновременно?

6.5 Ответы

1 Фармакокинетика

1)



2) Оцените C_{p0} путем обратной экстраполяции: ~ 90 мг/л

$$V_d = \frac{\text{Доза}}{C_{p0}} = \frac{1000 \text{ мг}}{90 \text{ мг/л}} = 11,1 \text{ л}$$

3) Из графика видно, что $t_{1/2} = 2$ ч

4) AUC = сумме трапеций



$$T_1 = \left(\frac{C_{p0} + C_{p0.05}}{2} \right) \times 0,5 = 42$$

$$T_2 = \left(\frac{C_{p0.5} + C_{p1}}{2} \right) \times 0,5 = 35$$

$$T_3 = \left(\frac{C_{p1} + C_{p2}}{2} \right) \times 1 = 54$$

$$T_4 = \left(\frac{C_{p2} + C_{p4}}{2} \right) \times 2 = 68$$

$$T_5 = \left(\frac{C_{p4} + C_{p6}}{2} \right) \times 2 = 34$$

$$T_6 = \left(\frac{C_{p6} + 0}{2} \right) \times 6 = 36$$

Площадь T_6 аппроксимируйте треугольником с катетом $12 - 6 = 6$ ч.

$$AUC = 42 + 35 + 54 + 68 + 34 + 36 = 269$$

$$\begin{aligned} 5) \text{ Cl} &= \frac{\text{Доза}}{AUC} \\ &= \frac{1000 \text{ мг}}{(269 \text{ (мг/л·ч)})} \\ &= 3,72 \text{ л/ч} \end{aligned}$$

или

$$\begin{aligned} \text{Cl} &= \frac{0,693 \times V_d}{t_{1/2}} \\ &= \frac{0,693 \times 11,1}{2} \\ &= 3,85 \text{ л/ч} \end{aligned}$$

2 Нагрузочная доза и поддерживающая доза

$$1) \text{ Нагрузочная доза} = V_d \times C_p$$

$$= (0,5 \times 50) \text{ л} \times 15 \text{ мг/л} \\ = 375 \text{ мг}$$

$$2) \text{ Поддерживающая доза} = Cl \times C_p$$

$$= (0,04 \times 50) \text{ л/ч} \times 15 \text{ мг/л} \\ = 30 \text{ мг/ч} \\ = 720 \text{ мг/сут}$$

3 Выбор дозы при нарушении метаболизма

Интуитивный подход

Клиренс увеличивается в два раза, следовательно, доза, требуемая для достижения $C_p = 10 \text{ мг/л}$ у курильщика, также увеличивается вдвое, т. е. достигает 1000 мг/сут.

Следовательно, для достижения концентрации 15 мг/л требуется 1500 мг/сут.

Формальный подход

$$\text{Поддерживающая доза} = Cl \times C_p$$

Отсюда

$$Cl = \frac{\text{Поддерживающая доза}}{C_p} = \\ = \frac{500 \text{ мг/сут}}{10 \text{ мг/л}}$$

Следовательно, клиренс у курильщика

$$Cl = 100 \text{ л/сут}$$

Поддерживающая доза для курильщика

$$100 \text{ л/сут} \times 15 \text{ мг/л} = 1500 \text{ мг/сут.}$$

4 Кинетика с насыщением

Рассчитайте максимальную концентрацию C_p :

$$C_p = \frac{\text{Доза}}{V_d}$$

$LD = V_d \times C_p$ и после подстановки получаем:

$$= \frac{12,5 \text{ л} \times 8 \text{ г}}{50 \text{ л}} = \frac{100}{50} \text{ г/л} = 2 \text{ г/л}$$

т. е. 200 мг/100 мл

Для концентрации 80 мг/100 мл студенту нужно снизить концентрацию на 120 мг/мл. При скорости поступления 15 мг/100 мл в час это займет:

$$\frac{120 \text{ мг/100 мл}}{15 \text{ мг/100 мл/ч}} = 8 \text{ ч.}$$

5 Выбор дозы при почечной недостаточности

Рассчитайте Cl_{Cr} , используя уравнение Коккрофта-Гольта:

$$Cl_{Cr} (\text{мл/с}) = \frac{(140 - \text{возраст}) \times \text{масса (кг)}}{50000 \times [C_r] \text{ ммоль/л}} \\ = \frac{70 \times 70}{50000 \times 0,13} \\ = 0,75 \text{ мл/с}$$

т. е. это величина вдвое ниже нормы.

Следовательно, доза также должна быть вдвое ниже нормы, а именно 0,125 мг/сут.

6 Выбор дозы для пожилых людей

Рассчитайте Cl_{Cr} , используя уравнение Коккрофта-Гольта:

$$Cl_{Cr} = \left[\frac{(140 - 80) \times 60}{50000 \times 0,10} \right] \times 0,85$$

$$= 0,6 \text{ мл/с}$$

Доза пациента

$$= (1 - fu) + fu \left(\frac{Cl_{Cr \text{ ПАЦИЕНТА}}}{1,5} \right)$$

$$= 0,2 + 0,8 \left(\frac{0,6}{1,5} \right)$$

$$= 0,52 \text{ от нормальной дозы.}$$

Следовательно, пациентка должна принимать таблетку 10 мг 1 раз в день.

7 Выбор дозы для ребенка

Используем параметр площадь поверхности тела $SA = 0,62 \text{ м}^2$.

Поддерживающая доза составляет

$$\frac{SA(\text{м}^2)}{1,73 \text{ м}^2} \times \text{Доза взрослого} = \frac{0,62}{1,73} \times 100 \text{ мг}$$

$$= 36 \text{ мг/сут}$$

Используем параметр массы тела.

Поддерживающая доза составляет

$$\left(\frac{\text{масса (кг)}}{70 \text{ кг}} \right)^{0,7} \times \text{Доза взрослого}$$

$$= \left(\frac{15}{70} \right)^{0,7} \times 100 \text{ мг}$$

$$= 34 \text{ мг/сут}$$

8 Прием лекарств при лактации

1) Рассчитаем дозу ребенка:

$$Cp_{ss \text{ МАТЕРИ}} \times M/P \times V_{\text{МОЛОКА}}$$

$$= 1 \times 1 \times (0,15 \times 6,7)$$

$$= 1 \text{ мг/сут}$$

2) Этот показатель составляет 1/100 материнской дозы, однако масса ребенка равен 1/10 массы матери. Следовательно, доза ребенка, скорректированная на его масса, составляет 1/10 материнской дозы. Это как раз на границе того уровня (10%), который принято считать безопасным.

9 Взаимодействие лекарств и продуктов питания

Поскольку усвояемость при пероральном приеме препарата лишь 5%, следовательно, 95% подвергается первичному прохождению. Полное ингибирование этого метаболического пути повысит усвояемость до 100%, т. е. в 20 раз. Следовательно, AUC вырастет в 20 раз.

Предметный указатель

- Абстинентный синдром 70-71, 74
аллергические реакции, вызванные приемом лекарств 48
анафилактические 48
иммунные 48
клеточные 48
предварительное тестирование 49
предотвращение 49
цитотоксические 48
альдегиддегидрогеназа 28
анализ чувствительности 87
анафилаксия 48
анафилактоидные реакции 48
антидоты 67
аутоиммунные заболевания, вызванные действием лекарств 48
ацетилирование 28
- Беременность 42-43
влияние лекарств 42
влияние на действие лекарств 42
клиренс 42-43
объем распределения 43
связывание с белком 43
тератогенность препаратов 42-43
фармакологический риск 42
биодоступность 19
биотрансформация 24
- Взаимодействие между лекарственными препаратами 54-55
фармакодинамика 55
фармакокинетика 54
фармацевтика 55
внутривенное введение 8
врачебные ошибки 52-53
время достижения пиковой концентрации 19
время достижения стационарного состояния 9
время, необходимое для выделения препарата 9, 16
время, необходимое для накопления препарата 16
всасывание 18, 22
при приеме пищи 58
выбор дозы
для детей 40-41
для пожилых людей 38-39
при гастроэнтерологических заболеваниях 33
при заболеваниях печени 32-33
при почечной недостаточности 36-37
при сердечно-сосудистых заболеваниях 33
выделение препарата через почки 22, 34-35
при взаимодействии между лекарствами 55
- Гастроэнтерологические заболевания 33
Гендерсона-Хассельбальха уравнение 22
гликопротеин Р 34
гломерулярная фильтрация 34
гомеостатические реакции у пожилых людей 39
- Дети 40-41
дефицит дигидропиримидин дегидрогеназы 29
дефицит псевдохолинэстеразы 28
дефицит тиопуринометилтрансферазы 28
доверие 76-77
пожилых пациентов 39
доза при пероральном приеме 8
дозовый интервал 17, 75
доказательная медицина 84-85
- ЕС₅₀ 72
- Жильберта* синдром 28
- Заболевания печени 32-33
зависимость эффекта от концентрации 72-73
затраты/выгода 86
затраты/полезность 86
затраты/эффективность 86
- Изменение усвояемости при взаимодействии лекарств 54
ингибирование ферментов 55
индукция ферментов 54
информация о лекарственном препарате 88-89
ионный захват 23
история взаимоотношений пациента с лекарственными препаратами 80
- Клиренс (Cl) 10, 12-13
в печени 24
креатина 34
определение 13
при беременности 42-43
при приеме пищи 58
у детей 40-41
у пожилых людей 38
физиологический смысл 13
когортные испытания 85
концентрация в плазме (Cp)
выше желаемой 8-9

- ниже желаемой 9
равновесная 12
конъюгация с глюкуроновой кислотой 24, 28
- Лекарства в грудном молоке 23, 44–45
доза, получаемая младенцем 44
концентрация в плазме младенца 44
токсичность для младенца 45
лекарства и прием пищи 58–59
всасывание 58
грейпфрутовый сок 58
клиренс 58–59
метаболизм первичного прохождения 58
распределение лекарства 58
фармакокинетика 58
лекарственная зависимость 70–71
лист назначений 80
листок с информацией о лекарстве 81
- Медленно высвобождающиеся препараты 19
метаанализ 84
метаболизм лекарств 24–25
ингибиторы 55
индукторы 54
с насыщением 26
метаболизм первичного прохождения 18, 25
при приеме пищи 58
метаболизм с насыщением 26–27
минимальная токсическая концентрация 8
минимальная эффективная концентрация 8
минимизация затрат 86
Михазлиса константа 26
Михазлиса–Ментен зависимость 26
- Нагрузочная доза 8, 75
определение 15
назначения при выписке пациента 80
неблагоприятное действие лекарств (НДЛ) 46
диагностика 47
классификация 46
тип А 46
тип Б 46–47
уведомление инстанций 47
недоверие
обнаружение 77
преодоление 77
причины 76
нежелательные явления, связанные с приемом лекарств (НЯЛ) 50
предотвращение 52
нейроадаптация 71
нулевой порядок реакции 10, 27
- Обнаружение лекарств 60
обучение пациента 80
- объем распределения (V_d) 8, 10, 14–15
определение 14
при беременности 43
у детей 40
у пожилых людей 39
однокамерная модель 10
отравление кислотами 66
отравление щелочами 66
- Параметр продолжительности/качества жизни 86
первый порядок выведения препарата 11
передозировка 66
передозировка/отравление 63, 66–67
антидоты 67
диагностика 66
определение концентрации отравляющего вещества 66
первая помощь 66
снижение уровня воздействия 66
перекрестно-секционные испытания 85
период полувыведения 9, 16–17
определение 16
у пожилых пациентов 39
площадь под кривой (AUC) 13
поддерживающая доза 75
пожилые пациенты 38–39
почечная недостаточность 36
почечный клиренс 34
правило трапеций 13
пресистемный метаболизм 18
привыкание 74
прикладная фармакология 74–75
принципы действия лекарств 72–73
принципы терапии 78–79
промывание желудка 67
профиль лекарства 6, 82–83
профиль пациента 6
прохождение лекарств через плаценту 23
псевдоаллергические реакции 48
- Рандомизированные контролируемые испытания 84
распределение лекарственного препарата 23
при приеме пищи 58
рвота 66
реакции второго типа 24
реакции окисления 24
реакции первого порядка 26–27
реакции первого типа 24
регулирование процесса создания лекарств 61
рецепты 79
рН 22–23
- Связывание с белком 20–21
насыщаемое 21

- при беременности 43
- у детей 40
- сердечно-сосудистые заболевания 33
- скорректированная материнская доза 44
- снижение дозы 75
- создание лекарств 60-61
 - доклинические испытания 60
 - клинические испытания 60-61
 - этическая сторона 61
- статистический анализ 85
- стационарное состояние 8, 16-17
- Тахифилаксия 74
- терапевтический индекс 62
- терапевтический интервал 63
- терапевтический лекарственный мониторинг 62
- тератогенность 42-43
 - пенициллина 43
- Усвояемость при пероральном приеме 18-19
 - определение 18
 - при приеме пищи 18-19
- устройство для дозирования препаратов 81
- Фармакогенетика 28-29
- фармакодинамика при заболеваниях печени 33
- фармакодинамика
 - прикладная фармакология 74
 - у детей 41
 - у пожилых пациентов 39
- фармакокинетика 8-11
 - при приеме пищи 58
 - прикладная фармакология 75
 - pH 22-23
 - у детей 40
- фармакокинетический треугольник 93
- фармакоэкономика 86-87
- форсированный диурез кислотами/щелочами 67
- фракция, выделяющаяся в неизменном виде 35
- Цитохром
 - полиморфизм 29
 - p450 24, 29
- Чувствительность органов у пожилых пациентов 39

Оглавление

Введение	5
Что такое клиническая фармакология?	6
Глава 1. Клиническая фармакокинетика	8
1.1 Общий обзор фармакокинетики	8
1.2 Фармакокинетика	10
1.3 Клиренс препарата	12
1.4 Объем распределения	14
1.5 Период полувыведения препарата	16
1.6 Усвояемость при пероральном приеме	18
1.7 Связывание с белком	20
1.8 pH и фармакокинетика	22
Глава 2. Факторы, влияющие на выбор дозы.	24
2.1 Метаболизм лекарств	24
2.2 Метаболизм с насыщением	26
2.3 Фармакогенетика	28
2.4 Выбор дозы при заболеваниях печени и других болезнях	32
2.5 Выведение лекарственных препаратов через почки.	34
2.6 Выбор дозы при почечной недостаточности	36
2.7 Выбор дозы для пожилых пациентов	38
2.8 Выбор дозы при лечении детей	40
2.9 Применение лекарств при беременности	42
2.10 Лекарства в женском молоке.	44
Глава 3. Измененное действие лекарств	46
3.1 Неблагоприятное действие лекарств.	46
3.2 Лекарственная аллергия.	48
3.3 Нежелательные явления, связанные с приемом лекарств	50
3.4 Предотвращение нежелательных явлений, связанных с приемом лекарств	52
3.5 Взаимодействие между лекарственными препаратами	54
3.6 Индукторы и ингибиторы метаболизма лекарств	56
3.7 Лекарства и прием пищи	58
Глава 4. Фармакобезопасность	60
4.1 Создание лекарств	60
4.2 Терапевтический лекарственный мониторинг	62
4.3 Препараты в терапевтическом лекарственном мониторинге	64
4.4 Передозировка/отравление	66
4.5 Наиболее распространенные отравления	68
4.6 Фармакологические аспекты лекарственной зависимости	70

Глава 5. Оптимальная терапия	72
5.1 Принципы действия лекарств	72
5.2 Прикладная фармакология	74
5.3 Доверие пациента к медикаментозному лечению	76
5.4 Принципы терапии.	78
5.5 Пациент и лекарства	80
5.6 Профиль лекарства.	82
5.7 Доказательная медицина	84
5.8 Фармакоэкономика.	86
5.9 Источники информации о лекарственных препаратах	88
Приложения	90
6.1 Основные формулы.	90
6.2 Фармакокинетический треугольник	91
6.3 Словарь терминов и использованные сокращения	92
6.4 Вопросы и задания.	95
6.5 Ответы	97
Предметный указатель	100